

THESIS

WÜRBURG

1965

Aus der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. G. Schaltenbrand

EIGENARTIGE ZUNGENHYPERKINESEN NACH DER MEDIKATION VON
OMCA

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Rudolf Brinkmann
aus Bottrop

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Würzburg 1965

Aus der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. G. Schaltenbrand

EIGENARTIGE ZUNGENHYPERKINESEN NACH DER MEDIKATION VON
OMCA

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Rudolf Brinkmann

aus Bottrop

Würzburg 1965

Referent: Professor Dr. med. G. Schaltenbrand

Tag der Promotion: 22. 2. 66

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0081

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Beginn, Aufbau und Entwicklung der Therapie der Nerven- und Geisteskrankheiten	1
1. Aus der Geschichte der pflanzlichen Heilmittel	1
2. Wirkung einiger alkaloidhaltiger Heilmittel auf das zentrale Nervensystem und deren spezifischer Effekt auf das extrapyramidal-motorische System	2
a) Atropin	2
b) Scopolamin	3
c) Physostigmin	3
3. Experimentelle Erzeugung von Krankheitszuständen mit dem Alkaloid Bulbocapnin	4
a) Beobachtungen von PETERS	
b) Beobachtungen von FRÖHLICH u. MEYER	
c) Beobachtungen von De JONG - BARUK	
d) Beobachtungen von SCHALTENBRAND - GIRNDT - COBB	
e) Beobachtungen von LEWY	
f) Beobachtungen von MELLA	
g) Beobachtungen von FUCHS	
II. Pharmakotherapie der Nerven- und Geisteskrankheiten seit Aufkommen der synthetischen Psychopharmaka	11
1. Entwicklung, Einteilung und Wirkungsweise der sog. Neuroleptica	11
2. Nebenwirkungen der Phenothiazinderivate	17
a) vegetative Funktionsstörungen	17
b) Schädigungen des hämatopoetischen Systems	17
c) Schädigungen des Leber- Gallengang Systems	18

	Seite
d) Dermatosen	18
e) Psychische Nebenwirkungen	19
f) Das extrapyramidal-motorische Syndrom	19
1. Akathisie	
2. Medikamentöses Parkinsonsyndrom	
3. Dyskinetisch-dystones Syndrom	
III. Dyskinetische Reaktionen unter besonderer Berücksichtigung des Zungenschlundsyndroms nach Phenothiazinderivaten	23
Beobachtungen und Erfahrungsbericht von FREYHAN, KULENKAMPFF, TARNOW, CONRAD, DOMANOWSKI, WIESER, UHRBRAND und FAURBYE	
IV. Dystonisch-hyperkinetische Kramp fzustände im Bereich der Schlund- und Zungenmuskulatur nach Medikation von OMCA (Fluphenazin)	37
1. Das Fluphenazin	37
2. Untersuchungen mit Fluphenazin	38
V. Eigenartige Zungenhyperkinesen nach Medikation von OMCA	45
Erfahrungen aus der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg	45
1. Anamnesen	45
2. Deutung der Krankheitsbilder	45
3. Abschließende Beurteilung	53
4. Zusammenfassung	54
Literaturverzeichnis	I-V

I. BEGINN, AUFBAU UND ENTWICKLUNG DER THERAPIE DER NERVEN- UND GEISTEKRANKHEITEN

1. Aus der Geschichte der pflanzlichen Heilmittel

Auf dem Gebiete der psychiatrischen Behandlungsverfahren ist in den letzten Jahren durch die Gewinnung vieler neuer Arzneimittel ein grosser Zuwachs an Erkenntnissen und praktisch nutzbaren Möglichkeiten entstanden. Neben rein synthetisch hergestellten Verbindungen haben sich bei neuropsychiatrischen Erkrankungen auch pflanzliche Präparate bis in die heutige Zeit als therapeutisch brauchbar durchsetzen können.

Die Kluft zwischen der "Materia medica", der alten Heilkunde, und der Pharmakologie von heute ist groß. Kaum ein Versuch der Vergangenheit, Drogen und Chemikalien in ihrer Wirkung sinnvoll zu deuten und sie einer zweckvollen therapeutischen Verwendung zuzuführen, hat den Methoden der neueren Forschung standhalten können.

Die ersten Versuche Krankheiten des Nervensystems sowie Geisteskrankheiten therapeutisch zu begegnen gehen auf das ausgehende Altertum bzw. auf das beginnende Mittelalter zurück, jedoch schon früher war die Wirkung vieler Pflanzen zum Teil bekannt, so geht zum Beispiel die erste Beschreibung der Opiumgewinnung auf Plinius (24 n. Chr.) zurück, der vor dessen Giftwirkung warnte. Schon weitaus früher soll die Droge in der chinesischen Medizin zur Schmerzstillung benutzt worden sein.

Paracelsus (1494 - 1541) und mehrere Zeitgenossen machten auch von Opium, einem Bestandteil des Theriaks, zur Schmerzbekämpfung Gebrauch. Sie waren der Meinung, daß Opium eine Ausdehnung des Blutes bewirke, und mechanisch zu einer Verstopfung der feinsten Gefäße führe.

Als Brech- und Niesmittel spielt die VERATRUM ALBUM seit dem Altertum eine große Rolle. Sie hielt sich mit der gleichen Indikation bis

in's 18. Jahrhundert, so daß sie A.v. Haller noch in Form eines Niespulvers zur "Reinigung des Hauptes" empfehlen kann.

Als Heilmittel gegen die Epilepsie wurde die DICTAMUS ALBUS in den Physika der Hildegard von Bingen (Gest. 1179), sowie im Buch der Natur von Konrad von Meggenberg (1309 - 1374) beschrieben.

Die Brechnuß (STRYCHNOS NUX VOMICA) wird Anfang des 16. Jahrhunderts erstmals in deutschen Apothekentaxen geführt. Seitdem wird sie zur Behandlung von nervösen Störungen verwendet.

Nach Andreas Matthiolus hilft die Steppenraute (Paganum HARMALA) den "Melancholicis die mit schwerer Fantasey umgehen".

Seit dem 16. Jahrhundert sind besonders alkaloidhaltige, glykosidhaltige und gerbstoffhaltige Pflanzen und deren Wirkung bekannt. Betrachtet man die Gruppe der früher geschätzten alkaloidhaltigen Pflanzen hinsichtlich ihrer therapeutischen Verwendbarkeit bei Nerven- und Geisteskrankheiten, so ergibt sich, daß in der neueren Zeit nur noch einzelnen Bedeutung zugesprochen wird, während viele der früher beliebten Pflanzen in der Medizin der Gegenwart auf dem Gebiete der Nerven- und Geistesstörungen praktisch keine Rolle mehr spielen.

2. Wirkung einiger alkaloidhaltiger Heilmittel auf das zentrale Nervensystem und deren spezifischer Effekt auf extrapyramidal-motorische System

a) Atropin

Die Wirkung des Atropins, das aus einer esterartigen Verbindung des basischen Tropins mit der Tropasäure besteht, und zuerst in der Tollkirche Atropa Belladonna gefunden wurde, betrifft außer einer Reihe peripherer Organe, die verschiedensten Gebiete des zentralen Nervensystems. Bei Fröschen tritt nach Gaben von Atropin eine allgemeine Lähmung und infolge dessen ein Aufhören der willkürlichen und reflekt-

rischen Bewegungen ein. Beim Menschen bestehen die Gehirnerscheinungen hauptsächlich in Exaltationszuständen der psychischen Funktionen, sowie Schwindel, Unruhe, automatischen weitstanzähnlichen Bewegungen, Delirien, Tobsucht, Raserei und Lachsucht. Es besteht ein Zustand hochgradiger Erregung der motorischen und psychischen Gebiete. Diese Hirnsymptome können 24 - 36 Std. anhalten. Bei tödlicher Vergiftung geht die akute Erregung in Krämpfe über, auf welche Kollaps und Koma folgen.

b) Scopolamin

Das Scopolamin ist chemisch nahe mit dem Atropin verwandt, jedoch nicht isomer demselben. Es besteht aus der Base Scopolin, verbunden mit der Tropasäure. Auch die Wirkung ähnelt der des Atropins sehr stark, abgesehen von der Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Diese stellt sich dar als eine Mischung von Erregung und Lähmung, während jedoch bei Atropingaben die Erregung vorherrscht, ist nach Gaben von Scopolamin das Stadium der Lähmung sichtbarer. Diese Lähmung betrifft nicht das ganze zentrale Nervensystem. Die Wirkung des Scopolamins auf das Gehirn ist daher im allgemeinen als eine speziell die motorischen Zentren treffende anzusehen. Die Lähmung der motorischen Zentren ist schwer mit der motorischen Erregung in Einklang zu bringen, welche man bei Menschen und Tieren nach großen Dosen des Alkaloides sieht.

c) Physostigmin

Das Alkaloid Physostigmin ist Hauptbestandteil der Kalabarbohnen. Physostigmin erzeugt bei Fröschen Depression und Lähmung des zentralen Nervensystems, diese beginnt im Gehirn und geht langsam abwärts, bis das Rückenmark erreicht ist. Die spontanen Bewegungen werden zuerst langsam und schwerfällig und hören dann ganz auf. Die Atmung wird gehemmt und schließlich können keine Reflexbewegungen mehr

durch Reizung der Haut ausgelöst werden.

Lange nachdem alle Reflex- und Spontanbewegungen der Haut aufgehört haben findet man, daß die peripheren Nerven und Muskeln fast normal auf elektrische Reizung reagieren, die Lähmung ist daher zentralen und nicht peripheren Ursprungs.

Das Physostigmin zeichnet sich durch seine eigenartige Wirkung auf die quergestreiften und glatten Muskeln und vielleicht auf alle kontraktile Substanzen aus. Eine Wirkung zu der sich fast gleichzeitig nach einer vorübergehenden Erregung verschiedener motorischer Funktionszentren eine allgemeine Lähmung des zentralen Nervensystems gesellt.

Ich möchte die Wirkung dieser pflanzlichen Heilmittel auf das zentrale Nervensystem und deren spezifischen Effekt auf das extrapyramidal-motorische System noch ein wenig weiterverfolgen, und zwar an Hand des Alkaloides Bulbocapnin, welches die klassische und zugleich die am besten untersuchte Substanz zur Erzeugung kataleptischer Zustände im Tierversuch ist. Dieses Alkaloid war für die Entwicklung der heutigen pharmakologischen Therapie der Nerven und Geisteskrankheiten von besonderer Wichtigkeit.

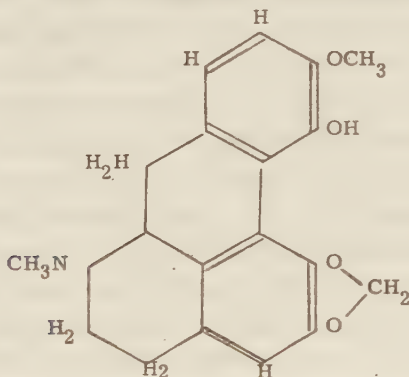
3. Experimentelle Erzeugung von Krankheitszuständen mit dem Alkaloid Bulbocapnin

Zu Anfang des 16. Jahrhunderts wurde der Extrakt des Lerchensporns (CORYDALIS CAVA) als altes Volksmittel (bei Nervenkrankheiten) verabreicht. Die CORYDALIS CAVA soll im Kreutterbuch des Andreas Matthioli 1526 zu Nürnberg gegen "Krankheiten des Hauptes und der Nerven, ferner zu dem Zittern, Schmerzen und Lähmen der Glieder" empfohlen worden sein. (Zitat nach PETERS)

MODE untersuchte im Jahre 1892 als erster dieses interessante Alkaloid.

Nach Gadamer lassen sich aus der Knolle 2 Alkaloide isolieren, die

nach der Untersuchung von Peters sämtlich auf das ZNS einwirken, und zwar zum Teil narkotisch, zum Teil erregend. Eines dieser Alkaloide, das Bulbocapnin, zeigt eine besonderes Vergiftungsbild bei Warmblütern, nämlich eine an Katalepsie erinnernde Aufkriebung der willkürlichen, wie der reflektorischen Bewegungen, wobei Muskeltonus und statische Funktion bei bestehender Perception der Tiere auf sensible und sensorische Reize erhalten blieben. PETERS der im Jahre 1904 das Bulbocapnin als erster beschrieb, erschien eine therapeutische Anwendung bei motorischen Erregungszuständen vielleicht möglich. Das interessante Alkaloid, chemisch verwandt mit dem Apomorphin, hat nach GADAMER folgende Strukturformel:



PETERS gelang es dann einige Jahre später auch als erstem, einen KATATONIEZUSTAND mit Bulbocapnin zu erzeugen.

FRÖHLICH und MEYER entwickelten dagegen im Jahre 1920 die Auffassung, das Bulbocapnin erzeuge eine TYPISCHE KATALEPSIE. Sie untersuchten beim Affen während der Bulbocapninvergiftung die Muskeln einer kataleptischen Extremität mit einem Saitengalvanometer und fanden, daß ein aktionsloser Dauertonus die Muskeln und die Glieder in ihren Stellungen festhielt.

Bereits in den ersten Untersuchungen herrscht in der Literatur Uneinigkeit darüber, mit welchem Namen die durch Bulbocapnin an Säugetieren ausgelösten Symptome zu belegen seien.

Hier setzten die Untersuchungen von De JONG und Mitarbeitern einerseits, und SCHALTENBRAND und Mitarbeitern andererseits ein.

De JONG trat in seinen Arbeiten über die Bulbocapninwirkung mit Nachdruck für die Bezeichnung BULBOCAPNINKATATONIE oder in mehr verallgemeinerter Form - EXPERIMENTELLE KATATONIE ein.

Diese Auffassung wurde auch von BARUK und anderen Autoren übernommen. De JONG und BARUK hatten die Wirkung des Bulbocapnins auf Vertreter der verschiedenen Tierklassen untersucht. Es fanden sich bei Tieren ohne Neokortex: Fische reagieren mit Lähmungs- und Reizerscheinungen und können auch Krampfanfälle bekommen. Beim Frosch hatten kleine Dosen Bulbocapnin keine Wirkung, große Dosen strychninartige Wirkung, mittlere Dosen verursachten eine gewisse Beruhigung, die jedoch keine Ähnlichkeit mit der Katalepsie höherer Tiere hat. Beim Salamander soll kein beruhigender Effekt bestehen, ebenso wenig bei der Eidechse. Dagegen haben hohe Dosen anscheinend eine Hyperextension mit Ophisthotonus zur Folge. Bei der Schlange sind ebenfalls nur Erhöhungen des Tonus bei hohen Dosen festzustellen. Tiere mit rudimentärem Neokortex zeigen eine deutlichere Wirkung des Bulbocapnins. Bei Hühnern erzeugen kleine Dosen Schlaf oder ein kataleptieartiges Bild, bei hohen Dosen erzeugt Bulbocapnin Polypnoe und Speichelfluß.

Weitere Versuche bei Säugern ergaben, daß bei dem bestehenden hyperkinetischen Zustandsbild manchmal eine plötzliche Entladung von Bewegungen die Katalepsie unterbrechen kann. Beim Affen stellten De JONG und BARUK eigentümliche Kreuzigungsstellungen fest, sie fanden bei zunehmenden Dosen die folgenden Stadien: Schläfrigkeit, Autismus, Beugehaltung, Katalepsie, mit höheren Dosen Hyperkinese, Erregung, Gesten, epileptische Anfälle, Starre und Neigung zur Überstreckung der Extremitäten.

Aus diesen Erscheinungen leiten De JONG und BARUK die Auffassung ab, daß das Bulbocapnin beim Tier ein KATATONES ZUSTANDSBILD erzeugt.

Als charakteristische Merkmale für die Katatonie sahen sie nicht nur die Katalepsie, sondern auch verringerte motorische Initiative, Negativismus, Hyperkinesen und vegetative Symptome an.

Anderer Ansicht war SCHALTENBRAND, der auf Grund seiner Tierversuche den Nachweis erbringen konnte, daß das Bulbocapnin-Vergiftungsbild bei bestimmten Dosierungen einem TYPISCHEN PARKINSON entspricht, insbesondere galt das für den Affen, der mit seiner Beugehaltung, Speichelfluß und Tremor ein klassisches Parkinson-Bild bietet. Er lehnt die Ansichten von De JONG und BARUK eindeutig ab.

SCHALTENBRAND erforschte - zum Teil gemeinsam mit GIRNDT - die Wirkung des Bulbocapnins mit der Magnusschen Methodik zur Untersuchung der Körperstellung, daß in Abhängigkeit von der Dosis ganz bestimmte Veränderungen der Haltungs- und Stellreflexe und der Labyrinthreaktion auftreten. Bei kleinen und mittleren Dosen kommt es zu einer Hemmung der Stellreflexe und der Labyrinthreaktionen, während bei höheren Dosen alle Reflexe wiederkehren können oder sogar lebhaft gesteigert sein können. Die Haltungsreflexe verhielten sich anders, sie blieben während der ganzen Vergiftung deutlich auszulösen und waren bei höheren Graden der Vergiftung eindeutig gesteigert. Der Muskeltonus wies ebenso eine eindeutige Steigerung auf, aus der Beugehaltung wurde dabei eine Streckhaltung. Jene hohe Dosen, die hyperkinetische Erscheinungen erzeugten, hatten auch eine Steigerung der Sehnenreflexe zur Folge.

SCHALTENBRAND beschrieb auch hochgradige motorische Leistungen, die kurz vor dem Ausbruch epileptischer Anfälle auftreten.

Er versuchte, den Angriffspunkt des Bulbocapnins zu finden, in dem er an Tierpräparaten das ZNS in verschiedener Höhe durchschnitt, und stellte fest, daß das Bulbocapnin offenbar am ganzen ZNS angreift und überall in kleinen Dosen hemmend und größeren Dosen erregend wirkt. Bei Thalamustieren und Striatumtieren war nur eine leichte Beunruhigung,

aber keine typische Katalepsie festzustellen.

Spätere Beobachtungen einer gehirnlosen Katze, zusammen mit COBB zeigten jedoch, daß eine Bulbocapninkatalepsie auch bei einer großhirnlosen Katze erzeugt werden konnte. SCHALTENBRAND strebte eine Bestätigung der erwähnten Versuche durch das chronische Experiment an. Aus den dargelegten Beobachtungen zog er den Schluß, daß ein gewisses Stadium der Bulbocapninvergiftung, bei dem Beugehaltung, Rigidität, Akinese, Speichelfluß und Ruhetremoren auftreten, eine Art von *Paralysis agitans* darstellt. Er wies auf die Ähnlichkeit des ganzen Zustandsbildes mit dem akinetisch-rigiden Syndrom hin, wie es bei dem Menschen auch nach *Encephalitis epidemica* und der Wilsonschen Krankheit auftritt.

SCHALTENBRAND begründet seine eindeutige Ablehnung der Auffassung De JONG's in einer ausführlichen Stellungnahme.

Er weist auf die tatsächlich bestehende große Ähnlichkeit zwischen der Bulbocapninvergiftung und der Katatonie hin, doch handele es sich um die gleichen Ähnlichkeiten, die zwischen der Katatonie und dem Parkinsonismus bestünden. Tatsächlich handele es sich bei der Katatonie einerseits und dem Parkinsonismus andererseits um scharf umschriebene Symptomenkomplexe. Allein der psychische Kontakt mit den Patienten, der beim Parkinsonismus ohne weiteres herzustellen ist und welcher beim Katatonen nicht zu erreichen ist, gebe einen sicheren Einblick in die Verschiedenheit der Symptome. Sollte es nach Ablauf des katatonen Zustandsbildes zu einem psychischen Kontakt kommen, so stellt sich ein abnormes Seelenleben ohne gröbere Störungen der Motorik dar. Weiterhin weist er auf die Tatsache hin, daß die beiden Kardinalsymptome des Parkinsonismus, die Beugehaltung und die maschinenhaft gleichmäßigen Tremoren, bei den Parkinsonkranken aller Völker der Erde wieder zu finden sind und ebenso bei der Bulbocapninvergiftung. Bei der Katatonie seien die Haltungen und Stereotypien des Kranken abhängig von seinem kulturellen Hintergrund.

Die von De JONG und BARUK angeführte Ähnlichkeit der Hyperexten-sionserscheinungen bei der Kreuzigungshaltung der Affen mit der Ent-hirnungsstarre sowie die außerordentliche Steigerung aller Sehnen-reflexe bei hohen Dosen, gehörten ganz eindeutig nicht in das Bild der Katatonie. Tiere produzieren nach großen Dosen Bulbocapnin, die zu psychomotorischen Erregungen führen, einen blinden Bewegungssturm, gänzlich im Gegenteil zum Katatonen, der trotz seiner pathologischen Reaktionen auf die Umgebung noch zielgerechte Handlungen vollbringt.

Im Jahre 1924 stellt SCHALTENBRAND Versuche an Menschen an und beobachtete in einem Selbstversuch, daß Dosen bis zu 0,35 gut vertragen werden, und daß bei dieser Dosierung Müdigkeit und Herabsetzung der psychischen Funktionen auftritt.

In gemeinsamen Versuchen (De JONG - SCHALTENBRAND) injizierten sie einer Reihe von Kranken mit Tremoren verschiedener Ätiologie bis 0,2 Bulbocapninhydrochloricum. Sie registrierten den Tremor jeweils vor und nach der Einspritzung. In allen Fällen wurde ein verringernder Einfluß des Bulbocapnins auf die Amplitude des Zitterns, im Gegensatz zu der Wirkung von Kontrollinjektionen mit physiologischer Kochsolt-lösung registriert. In einem der Fälle konnte man zeigen, daß die Wirkung des Bulbocapnins den Tremor auf $1/4$ reduziert.

Die vorliegende Arbeit gab die Voraussetzung für den Versuch, eine praktisch verwendbare Bulbocapnintherapie für Tremorkranke zu entwickeln.

Die Beobachtungen von SCHALTENBRAND, der auf Grund seiner Tierversuche den Nachweiserbringen konnte, daß die seit der Entdeckung von PETERS bekannte kataleptische Bulbocapninvergiftung bei Tieren bei bestimmten Dosierungen einem typischen Parkinson entspricht, (insbesondere zu deuten am Affen, der mit seiner Beugehaltung, Speichelfluß und Tremor ein klassisches Parkinsonbild bietet) erfuhr im Jahre 1940 seine Deutung, indem GIRNDT in einer Untersuchung über den Einfluß

ein- und doppelseitiger Abtragung der Großhirnrinde auf die Wirkungsstärke einiger pupillenerweiternder Mittel (Atropin, Morphin), die Auslösung eines stundenlang anhaltenden Zustandes hochgradiger psychomotorischer Erregung nach Gaben des Alkaloides Atropin feststellen konnte.

Auf Grund der Versuchsergebnisse lehnte er (GIRNDT) die bis dahin bestehende Lehre von den kortikalen tonischen Hemmungsapparaten der vegetativen Hirnstammzentren ab.

Schon SCHALTENBRAND hatte vor Jahren bei den ebenfalls beobachteten unmotivierten Haschbewegungen der sog. Morphinkatze, wegen ihres choreatiformen Charakters einen subcorticalen Angriffspunkt vermutet.

Weitere Befunde, die auf Schädigung des extrapyramidalen Systems durch Pharmaka hinweisen sind die Beobachtungen von LEWY, dem es gelang mit Diphtherietoxin, sowie in anderen Versuchen mit chronischen Manganvergiftungen bei Mäusen choreaartige Zustände zu erzeugen.

MELLA erhielt beim Affen nach chronischer Manganreicherung Erkrankungen, die ausgesprochen an Parkinsonismus erinnern. Im Anfangsstadium der Vergiftung traten ebenfalls choreaartige Vergiftungserscheinungen auf. Leider sind die Befunde in Bezug auf die Lokalisation nicht eundeutig, ebenso die Versuche von FUCHS, der mit Guanidin bei Katzen und Affen Chorea erzeugt hat.

Als Ergebnis dieses Kapitels können wir ansehen, daß sich aus den zahlreichen Pharmaka, die eine spezifische Wirkung auf das zentrale Nervensystem entfalten, eine Reihe herausgeschält hat, welche Symptome aus dem extrapyramidalen Symptomenkomplex erzeugen. Diese Feststellung ist nicht durch Pharmakologen, sondern durch Kliniker gemacht worden, weil offenbar den Pharmakologen die extrapyramidalen Krankheitsbilder des Menschen nicht so geläufig waren. Seit der Einführung der Neuroleptika in die Therapie der psychischen Erkrankungen, ist eine große Gruppe von Körpern bekannt geworden, die eine ähnliche Wirkung entfalten, auch diese Entdeckung stammt wieder aus der Klinik, diesmal durch Beobachtungen an Menschen. Ihr ist das folgende Kapitel gewidmet.

II. PHARMAKOTHERAPIE DER NERVEN- UND GEISTESKRANKHEITEN SEIT AUFKOMMEN DER SYNTHETISCHEN PSYCHOPHARMAKA

1. Entwicklung, Einteilung und Wirkungsweise der sogenannten Neuroleptika

Zu Anfang der fünfziger Jahre ging von den Forschern des Pasteur-Institutes Paris (BOVET, MADERNI, FOURNEAU) und der Firma Rhone-Poulenc, Paris, die Entwicklung der Phenothiazinderivate aus. Dort wurde zuerst 4500 R.P. (Rhone-Poulenc) = Chlorpromazin hergestellt.

Die Einführung in die psychiatrische Therapie erfuhr dieses erste synthetisch hergestellte Psychopharmakon im Jahre 1952 durch die Amerikaner DELAY und DENIKER, ebenfalls in Form des mit Chlor substituierten Promazins. Seit dieser Zeit wurden besonders in den letzten Jahren zahlreiche neue sogenannte Neuroleptika mit mehr oder weniger günstigem klinischen Erfolg erprobt. Neben vielen Abkömmlingen des Phenothiazin's sind vor allem Thioxanthen und Butyrophenon-Derivate zu wertvollen therapeutischen Hilfsmitteln in der Hand des Psychiaters geworden.

Unter dem Begriff "Neuroleptikum" werden Pharmaka sehr verschieden chemischer Struktur zusammengefaßt. Ich möchte der klinischen Definition dieses Begriffes durch HAASE folgen, der eine extrapyramidale geleitete Antriebsregulierung als charakteristische Wirkung dieser Mittel ansieht. Die Neuroleptische Eigenwirkung im psychischen Bereich, nämlich die Reduzierung des psychisch-energetischen Niveaus ohne Beeinträchtigung der Kritikfähigkeit und ohne Bewußtseinsstörungen, geht stets mit einer extrapyramidalen Dämpfung bzw. Normalisierung der Psychomotorik einher. Psychische Einwirkung und extrapyramidale Beeinflussung der Motorik entsprechen einander.

HAASE wies außerdem darauf hin, man solle anstatt von neuroleptischen Mitteln, von neuroleptischer Wirkung sprechen, da man bei niedriger

Dosierung der "Neuroleptika" zwar eine leichte affektive Entspannung mit Müdigkeit, also eine typische "Tranquilizer-Wirkung", jedoch keine neuroleptische Wirkung im obigen Sinne erziele. Umgekehrt können manche Tranquilizer bei hoher Dosierung neuroleptische Wirkungen mit extrapyramidal-motorischen Symptomen hervorrufen. Über solche Erfahrungen wurde wiederholt mit Chlordiazepoxyd (LIBRIUM) u. a. berichtet (BARUK und RICHARDEAU). Aus diesem Grunde wird man zweckmäßigerweise die Bezeichnung "Neuroleptikum" nur auf diejenigen Medikamente anwenden, die eine neuroleptische Wirkung bei der üblichen therapeutischen Dosierung zeigen.

Bisher hat sich keiner der Versuche zur Ordnung der Neuroleptika gemäß ihrer Wirkung durchsetzen können. Die Vermengung tierexperimentell erhobener Befunde mit der klinischen Wirksamkeit der Neuroleptika hat eher eine Verwirrung herbeigeführt. Bewährt hat sich jedoch eine Einteilung nach den Strukturformeln der einzelnen Produkte.

Die Anwendbarkeit der Neuroleptika wird naturgemäß in erster Linie bestimmt, durch ihre Fähigkeit, psychotische Zustände heilsam zu beeinflussen. Nicht minder bedeutsam sind die störenden Nebenwirkungen, die bei diesen Medikamenten besonders häufig und in mannigfacher Form in Erscheinung treten. Diese Nebenwirkungen entscheiden oft, welches Medikament für die Praxis gewählt wird. So wurde schon manches therapeutisch vielversprechende Therapeutikum nach den ersten Versuchen fallen gelassen, weil es fast regelmäßig unerwünschte Effekte produzierte. Die vorausgehende Einteilung von HAASE (siehe Tab. 2) hat auch hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen ihre Berechtigung, wie sich später zeigen wird.

WACHSMUTH stellte fest, daß die Neigung extra-pyramidal-motorische Phänomene hervorzurufen, bei den Substanzen der Piperazinyll-Gruppe (Prochlorperazin Perphenazin, Thiopropazat, Fluphenazin) ungleich stärker als bei Abkömmlingen vom Promazintyp sei. Auffallenderweise wirken die Substanzen der Piperazinyllgruppe stärker antipsychotisch und er-⁺⁾

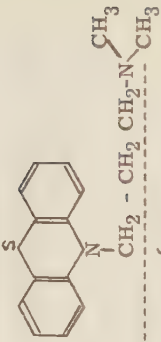
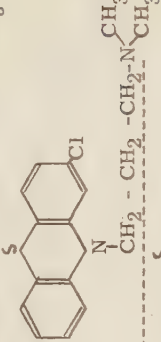
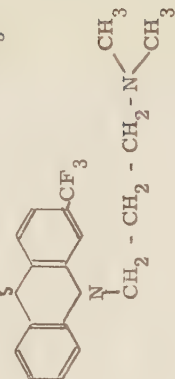
⁺⁾ Es folgen Tabellen, Fortsetzung des Textes Seite 17.

Einteilung der wichtigsten Phenothiazinderivate nach ihrer chemischen Strukturformel in 3 Gruppen:
(nach der Numerierung von BEILSTEIN)

TABELLE 1

1. Gruppe:

Di-methylgruppe (2 Methylradikale am endständigen Nitrogen der Seitenkette)

	Warenzeichen	chemische Formel	Strukturformel
Promazin	Protactyl Sparine Verophen	10-(3-Dimethyl-amino-propyl)-phenothiazin	
Chlorpromazin	Largactil Thorazine Megaphen	3-Chlor-10(3'-dimethylaminopropyl)-phenothiazin	
Fluopromazin	Trifluopromazine Vesprin Payquill	10-(3-Dimethyl-amino-propyl)-3-trifluoromethyl-phenothiazin	

2. Gruppe

Piperazinylgruppe: (1 Piperazinring in der Seitenkette)

Warenzeichen	chemische Formel	Strukturformel
Prochlorperazin	Compazine Stemetil Tematil Nipodal	3-Chlor-10-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)-propyl)-phenothiazin
Perphenazin	Trilafon Decentan Fentazine	3-Chlor-10-(3-(4-(2-hydroxy-äthyl)-piperazin-1-yl)-propyl) phenothiazin
Thiopropazat	Dartalan Dartal Vesitan	3-Chlor-10-(3-(4-(2-acetoxy-äthyl)-1-piperazinyl)-propyl) phenothiazin
Fluphenazin	Permitil Lygon Prolixin Modixen Sevinol	10-(3-(4-(2-Hydroxyläthyl)-piperazin-1-yl) propyl) 3-trifluoromethyl-phenothiazin

3. Gruppe:

Piperidine-Gruppe: (1 Piperidinring in der Seitenkette)

Warenzeichen	chemische Formel	Strukturformel
Mepazin		
Mepazine	10-(1-Methylpiperid-3-yl) methyl)-phenothiazin	
Pactal		
Lacumin		
Thioridazin		
Melleril	10-(2'-(1-Methylpiperid-2-yl)-äthyl)-3-methylthiophenothiazin	

Die Thiaxanthen und Butyrophenon-Derivate sowie die Rauwolfia Alkaloide sind der Übersicht wegen nicht berücksichtigt worden.

Weiterhin hat HAASE den Versuch einer Einteilung der Neuroleptika nach ihrer chemischen Struktur, sowie auf Grund ihrer neuroleptischen Potenz gemacht, gemessen jeweils an ihrer äquivalenten Dosierung.

Tabelle 2

schwache neuroleptische Potenz	mittelstarke neuroleptische Potenz	starke neuroleptische Potenz	sehr starke neuroleptische Potenz
schwächer als Chlorpromazin	gleich Chlorpromazin bis zur 4-fachen Stärke von Chlorpromazin	4-20-fache Stärke von Chlorpromazin	mehr als 20-fache Stärke von Chlorpromazin
PROMAZIN (protactyl, Verophen, Sparine, Prazine)	CHLORPROMAZIN (Megaphen, Largactil, Thorazine, Hibernol)	PERPHENAZINE (Decentan, Trilafon)	FLUPHENAZIN Lyogen, Omca, Permil, Prolixin)
LEVOMEPROPOMAZIN (Neurocil, Nozinan)	TRIFLUPROMAZIN (Psyquil, Vesprin)	TRIFLUOPERAZIN (Jatroneural, Stelazine)	THIOPERAZIN (Majeptil, Vontil)
THIORIDAZIN (Melleril, Mellaril)	PROCHLORPERAZIN (Nipodal, Stemetil Compazine)	BUTYRYLPERAZIN (Randolactil)	
PERAZIN (Taxilan)		THIOPROPAZAT (Bestandteil von Vesitan)	

Neben den chemischen Kurzbezeichnungen sind in Klammern einige Handelsnamen angegeben. Die Thioxanthen- und Butyrophen-Derivate, sowie die Rauwolfia Alkaloide sind der Übersicht wegen nicht aufgeführt.

heblich schwächer zentralsedierend als die Promazinderivate. Die Betonung der extrapyramidal-motorischen Wirkungskomponente sei möglicherweise auf die Halogensubstitution zurückzuführen. AYD fand heraus, daß die einzelnen Neuroleptika erhebliche Differenzen hinsichtlich der effektiven Dosen zeigten, er ermittelte an Hand von nahezu 4000 ambulant und klinisch behandelten Patienten die relative Wirksamkeit der gebräuchlichsten Phenothiazinderivate. Als Bezugssubstanz sah er das besonders gut untersuchte Chlorpromazin an und stellte zum Abschluß seiner Untersuchungsserie eine Reihenfolge der relativen Wirksamkeit auf.

Fluopromazin < Prochlorperazin < Thiopropazat
Perphenazin < Trifluoperazin < Fluphenazin.

2. Nebenwirkungen der Phenothiazinderivate

Immer wieder wurden seit Entwicklung der Phenothiazinderivate unerwünschte und störende Wirkungen dieser Neuroleptika beschrieben.

Man beobachtete:

a) vegetative Funktionsstörungen.

Bei den vegetativen Funktionsstörungen kommt der Dysregulation des Kreislaufs größte Bedeutung zu, da diese Störungen nicht nur den Patienten belästigen, sondern auch ernste Folgen nach sich ziehen können. In der ersten Behandlungsphase kommt es sehr oft schon in der Ruhe zu einer Senkung des systolischen wie des diastolischen Blutdrucks. Durch Funktionsprüfungen des Kreislaufs lassen sich nicht selten hypotone oder hypodyname Regulationsstörungen aufdecken. Es kommt gelegentlich zum orthostatischen Kollaps. Vermutlich sind auch einige der überraschenden und ungeklärten Todesfälle unter neuroleptischer Behandlung auf Kreislaufversagen zurückzuführen (WITTON).

b) Schädigungen des hämatopoetischen Systems

Besonders oft wurde hier die gefürchtete Agranulocytose beschrieben. Die Häufigkeit der Phenothiazin-Agranulocytose wird in größeren Über-

sichten mit 0,07 % bis 0,7 % angegeben (HIPPIUS). HIPPIUS nimmt an, daß ein Teil der Blutveränderungen unter der Neuroleptika-Therapie auf allergische Vorgänge im Bereich der Blutbildungsstätten zurückzuführen sei.

c) Schädigungen des Leber- Gallengangsystems

Den sogenannten Phenothiazin-Ikterus, der bei der neuroleptischen Therapie immer wieder beobachtet wurde, sah man anfangs als Ausdruck einer toxischen Leberschädigung an, während man heute auf Grund zahlreicher Untersuchungen und jahrelanger klinischer Erfahrungen die Meinung vertritt, daß der Chlorpromazin-Ikterus nicht durch toxische Schädigung des Leberparenchyms hervorgerufen werde, sondern daß es sich vielmehr um einen intrahepatischen Verschlusikterus, wahrscheinlich allergischer Ätiologie handele (KEUP, WEINGÄRTNER u. a.). Die Häufigkeit des Chlorpromazin-Ikterus wird in einzelnen Berichten sehr verschieden angegeben. Die Prognose ist im allgemeinen günstig, der Ikterus ist gewöhnlich leicht, gelegentlich wurde aber auch Vermehrung des Serumbilirubin's bis zu 33,7 mg% gesehen.

d) Dermatosen

Die meisten Hauterscheinungen, die unter der Behandlung mit Neuroleptika beobachtet wurden, sind als allergische Reaktionen aufzufassen. Mehr oder weniger heftiger Juckreiz, Erytheme, makulöse Exantheme, Urtikaria und Ekzeme wurden beschrieben. Gewöhnlich treten die Exantheme in den ersten Wochen der Behandlung auf (WEINGÄRTNER, HIPPIUS), vereinzelt kommt es auch zu Sofortreaktionen, die auch mit Allgemeinerscheinungen (Fieber, Schockreaktion u. a.) einhergehen können. Eine Abhängigkeit von der Höhe der Einzeldosen oder der Gesamtdosis besteht nicht (FREYHAN). WEINGÄRTNER stellte fest, daß Frauen und Erwachsene im allgemeinen häufiger zu derartigen allergischen Reaktionen neigen als Männer und Kinder. Häufiger noch als allergische Exantheme sieht man unter verschiedenen Phenothiazinpräparaten Photosensibilität.

Von PELLERAT und RIVES wurde nach Untersuchungen an 1145 Patienten eine Häufigkeit von 10,5 % angegeben. Sie beobachteten, daß diese Photosensibilität nach Absetzen des Medikaments sich verliert, im Gegensatz zu den allergischen Exanthemen.

e) psychische Nebenwirkungen

Die psychischen Begleiterscheinungen körperlicher Nebenwirkungen, wie etwa die Dysphorie des medikamentösen Parkinson-Syndroms, oder die Angstzustände bei dykinetischen Reaktionen sind im späteren Verlauf der Arbeit zu erwähnen. In erster Linie muß man hier Verwirrheitszustände und depressive Verstimmungen anführen, die unter den psychischen Nebenwirkungen die häufigsten sind. Delirante Verwirrheitszustände mit Unruhe, Desorientiertheit und visuellen Halluzinationen wurden unter verschiedenen Neuroleptika der Phenothiazinreihe, besonders bei hoher Dosierung, beobachtet (OLLENDORF, WEISS u. a.).

Ich möchte im Rahmen dieser Arbeit auf die bei weitem am häufigsten auftretenden Komplikationen der neuroleptischen Therapie, dem extrapyramidal-motorischen Syndrom, besonders eingehen, und im weiteren Verlauf über eigene Erfahrungen mit diesen Störungen aus der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg berichten.

f) Das extrapyramidal-motorische Syndrom

Es wurde eingangs darauf hingewiesen, daß eine extra-pyramidale Beeinflussung der Motorik ein Bestandteil der neuroleptischen Wirkung sei. Damit soll jedoch nicht gesagt sein, daß alle unter neuroleptischer Behandlung auftretenden extrapyramidal-motorischen Symptome unerläßliche Begleiterscheinungen der psychischen Wirksamkeit dieser Mittel sind. Vielmehr kommt einzelnen Phänomenen dieses Syndroms eine besondere Wertigkeit zu.

Im wesentlichen handelt es sich um 3 Gruppen extra-pyramidal-motorischer Phänomene: (HEYE, SCHMIDT, PFEIFER)

1. um eine vom Patienten als höchst unangenehm empfundene Unruhe (Akathisie) (HAASE, KRUSE)

2. den in typischer Weise mit Bewegungsarmut, Amimie, Speichelfluß, Tremor und Rigor einhergehenden Parkinsonismus (STAEHELIN)

3. um die erstmals von KULENKAMPFF - TARNOV beschriebene dyskinetische Form.

zu 1.

HAASE wies bereits 1954 darauf hin, daß Rigor, Tremor, Akathisie, als fakultative Symptome aufzufassen sind, eine extrapyramidale Hypokinesie bzw. Akinesie, jedoch ein obligates Symptom einer therapeutisch ausreichenden neuroleptischen Behandlung ist. Durch interessante Vergleiche von Handschriftproben vor und während der Behandlung konnte er statistisch nachweisen, daß die extrapyramidale Hemmung der Feinmotorik eine "conditio sine qua non" für den psychisch therapeutischen Effekt neuroleptischer Medikamente ist. Alle Störungen der Grobmotorik hingegen sind therapeutisch unerwünscht und störend.

Es ist bisher kein neuroleptisch wirksames Medikament bekannt geworden, welches in therapeutisch ausreichender Dosis diese feinmotorisch-extrapyramidale-Symptomatik vermissen ließe. Bei unterschwelliger Dosierung ist sie zwar nicht nachweisbar, doch entwickelt das Medikament keine neuroleptische Wirkung, sondern höchstens einen "Tranquilizer-Effekt".

zu 2.

Ein höherer Grad von Hypokinesie bzw. eine Akinesie zeigt sich in einem Mangel an Spontan- und Mitbewegungen, gebeugter Haltung, schlürfendem, kleinschrittigem Gang und Maskengesicht, wie es von der Parkinson'schen Krankheit her hinreichend bekannt ist. Diese Ähnlichkeit mit der genannten Krankheit hat zu den Bezeichnungen "psychomotorisches Parkinson-syndrom", "medikamentöser Parkinsonismus", oder auch nach STAEHELIN "Parkinsonoid" geführt. Dieses Zustandsbild, das häufig mit Rigor der gesamten Muskulatur, Zahnradphänomen, grobschlägigem Tremor der Extremitäten, besonders der Hände, Speichelfluß, Salbengesicht und Prekussion einhergeht, ist von vielen Autoren beschrieben worden. Im Gegensatz zu

Akathisie und Dyskinesien tritt dieses Parkinsonsyndrom erst nach längerer Behandlungszeit auf. Gewöhnlich sieht man ausgeprägte Bilder auch unter hoher Dosierung erst nach 2 Behandlungswochen (AYD, MOLDEHAUER).

Wie FREYHAN und AYD feststellten, besteht eine deutliche geschlechtliche Disposition. Bei Frauen ist die Neigung zu diesen Nebenwirkungen zweimal größer als bei Männern. Auch bei jugendlichen Patienten und Leptosomen scheint eine erhöhte Disposition vorzuliegen, wie ANTON feststellte, ebenso bei der cerebralen Schädigungen aller Art, insbesondere bei cerebralen Gefäßwanderingkrankungen. Welche Bedeutung der individuellen Disposition zukommt, zeigt die Tatsache, daß selbst extrem hohe Dosen wie 180 mg Fluphenazin pro die nicht in jedem Falle zu grobmotorischen extrapyramidalen Störungen führen (DARLING). Im Rahmen dieser konstitutionell-dispositionellen Faktoren ist das Syndrom dosisabhängig. Die Häufigkeit wechselt von Mittel zu Mittel und beträgt bei schwach neuroleptisch wirkenden Drogen nur knapp 4 % (ANTON u. a.). Bei mittelstarker neuroleptischer Potenz entwickelt sich schon bei 14 % der Behandelten ein Parkinsonsyndrom (DARLING). Bei starker neuroleptischer Potenz in rund 30 % und bei sehr stark neuroleptisch wirksamen Medikamenten in über 40 % der Fälle (ANTON). Diese Prozentzahlen beziehen sich auf mindestens 1000 Behandelte in jeder der genannten Gruppen bei annähernd äquivalenten Dosierungen und neuroleptisch-therapeutischen Wirkungen. Sie zeigen, daß das Parkinsonsyndrom mit zunehmender neuroleptischer Potenz des Medikamentes häufiger vorkommt. Das Parkinsonsyndrom bleibt auch bei Dauerbehandlung ein ständiges Problem, spontane Rückbildungen sieht man nicht. Häufig genügt jedoch schon eine Reduzierung der Tagesgaben, um die Störungen auf ein erträgliches Maß zu bringen. Die Zugabe von Antiparkinsonmitteln (Akineton, Cogentin u. a.) leistet meist gute Dienste, so daß es selten nötig sein wird, das Neuroleptikum ganz abzusetzen.

zu 3.

Im Jahre 1956 berichteten KULENKAMPFF und TARNOW über ein eigenartiges Syndrom im oralen Bereich bei Megaphenapplikation. Bei einer Dosis um 300 mg Megaphen pro die kam es bei mehreren Patienten zu dyskinetisch-dystonen Reaktionen, die nicht zu der bekannten Symptomatologie des Parkinsonismus zu rechnen sind. Es handelt sich um plötzlich einsetzende, episodische, kurzdauernde tonische Kontraktionen und myoklonische Zuckungen uni- oder bipolarer Muskelgruppen. Es sind sehr verschiedene Manifestationen beschrieben worden. Man sieht Torticollis-Phänomene, Hyperextension des Nackens, Verdrehung des Kopfes nach dorsal oder lateral, Zuckungen des Kopfes, dann auch Spasmen der Kiefer, Zungen und Schlundmuskulatur, wobei der Mund zum Teil fest geschlossen, oder auch geöffnet ist, und die Zunge weit vorgestreckt wird. Die Patienten haben oft das Gefühl, als sei die Zunge dick geschwollen, die Sprache ist häufig erschwert, kloßig und lallend, es können Schluckbeschwerden bestehen, perioraler Tremor, mandibularer Tic, oder grimassierende Bewegungen des Mundes und des Gesichtes auftreten. Nicht selten werden die Bulbi nach oben und zur Seite rotiert. Auch Überstrecken des Rumpfes, Karpopedalspasmen und schleudernde Bewegungen der Extremitäten wurden beobachtet.

Obwohl diese Symptome gewöhnlich harmlos sind und meist nach Minuten oder spätestens nach einigen Stunden auch spontan abklingen, sind sie eben wegen der begleitenden Verstimmungszustände (Belästigung, Beunruhigung, Angstgefühle, die sich gelegentlich bis zu einem Vernichtungsgefühl steigern) therapeutisch unerwünscht und störend. Eigenartigerweise sollen diese Dyskinesien bevorzugt in den Nachmittagsstunden vorkommen, was vielleicht durch die Verteilung der Gesamtdosis über den Tag oder durch Tagesschwankungen der cerebralen Funktionen zu erklären ist.

Konstitutionelle Faktoren spielen bei diesen Dyskinesien eine ähnliche Rolle wie beim Parkinsonsyndrom, wobei die Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes nicht so eindeutig zu sein scheint (AYD). Die Häufig-

keit bei den einzelnen Präparaten ist sehr verschieden, aber auch hier erweist es sich, daß mit zunehmender neuroleptischer Potenz diese Nebenwirkung öfter vorkommt. AYD beobachtete bei 3775 Patienten unter verschiedenen, mittelstark bis sehr stark neuroleptisch wirksamen Präparaten, dyskinetische Reaktionen in 2,3 % der Fälle. Berücksichtigt man nur sehr stark wirksame Substanzen, so kommt man auf eine Häufigkeit von etwa 10 % für diese Nebenwirkungen (BARSA und SAUNDERS).

KUHLENKAMPFF und TARNOW sahen fast schlagartige Besserung nach Coffein i. v.

III. DYSKINETISCHE REAKTIONEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES "ZUNGENSCHLUNDSYNDROMS" NACH PHENOTHIAZINDERIVATEN

FREYHAN hat im Jahre 1954 bei der Behandlung von 824 Patienten mit Chlorpromazin, Reserpin und Prochlorperazin sein besonderes Augenmerk auf die häufig auftretenden extrapyramidalen Syndrome gerichtet. Seine Beobachtungen sind gerade wegen der Vergleiche der Wirkungsqualitäten der 3 Phenothiazinderivate sehr interessant. Er behandelte zunächst 645 Patienten mit akuten und chronischen Krankheitsverläufen mit Chlorpromazin, anschließend 179 Patienten mit Reserpin. Bei der diagnostischen Einteilung wurde von den Untergruppen abgesehen, da es bei den neuroleptischen Therapien weniger auf die Diagnose, als auf die Symptomatik ankommt. Tabelle 3 zeigt die Einteilung nach Diagnosen:

Tabelle 3:

	Chlorpromazin	Reserpin
Schizophrenien	333	72
Affektpsychosen	122	28
Angstneurosen	27	5
Organische Psychosen	105	66
Alkoholhalluzinationen	40	4
Psychopathien	18	4
	645	179

Die in Tabelle 3 angeführten Patienten zeigten Steifigkeit, Rigidität, Tremor, Speichelfluß, Zahnradphänomene, Haltungs- und Gangänderungen in verschiedenen Kombinationen und Stärkegraden.

Tabelle 4:

Häufigkeit

Fälle mit Parkinsonismus

Chlorpromazin	71 (11,0 %)
Reserpin	29 (16,2 %)

FREYHAN stellte fest, daß keine Parallelen zwischen Vorkommen und ansteigender Gesamtdosis zu ziehen sind. Tabelle 5a und 5b zeigen die summarisch angegebenen Gesamtdosen bei Eintreten des hervorgerufenen Parkinsonsyndroms.

Tabelle 5a:

Dosen, Chlorpromazin

Gesamtdosis bei Eintreten	Fälle	Akkumulativ %
0--10000 mg	34	47,9
10000--20000 mg	24	81,7
20000--30000 mg	7	91,6
30000--40000 mg	1	93,0
40000--50000 mg	2	95,8
über 50000 mg	3	100,0
	71	

Tabelle 5b

Dosen, Reserpin

Gesamtdosis bei Eintreten	Fälle	Akkumulativ %
0--100 mg	4	13,8
100--200 mg	11	51,8
200--300 mg	3	62,1
300--400 mg	4	75,9
400--800 mg	0	75,9
über 800 mg	7	100,0
	29	

Nach seinen Untersuchungen scheinen weder Gesamtdosis noch Behandlungsdauer so ausschlaggebend zu sein, wie Individualfaktoren. Auch das Alter der Patienten gab keinerlei Aufschlüsse. Die Vermutung lag nahe, daß bei älteren Patienten ein latenter Parkinsonismus im Sinne einer gesteigerten Bereitschaft zur motorischen Versteifung beitragen könnte. Aus den Tabellen 6a und 6b geht hervor, daß dies nicht der Fall zu sein scheint.

Tabelle 6a:

Alter, Chlorpromazin

Altersgruppe	Patientenzahl	Fälle mit Parkinson- ismus	% der Gesamt- altersgruppe
0--19 Jahre	16	5	31,3
20--29 Jahre	73	9	12,3
30--39 Jahre	155	15	9,7
40--49 Jahre	149	15	10,1
50--59 Jahre	111	14	12,6
60--69 Jahre	69	7	10,1
70--79 Jahre	57	4	7,0
über 80 Jahre	15	2	13,3
	645	71	11,0

Tabelle 6b:

Alter, Reserpin

Altersgruppe	Patientenzahl	Fälle mit Parkinson- ismus	% der Gesamt- altersgruppe
0--19 Jahre	2	0	0,0
20--29 Jahre	8	1	12,5
30--39 Jahre	31	4	13,9
40--49 Jahre	35	7	20,0
50--59 Jahre	34	6	17,7
60--69 Jahre	33	6	18,2
70--79 Jahre	27	5	18,5
über 80 Jahre	9	0	0,0
	179	29	16,2

Interessanterweise ist das Vorkommen gerade bei den jüngsten mit Chlorpromazin behandelten Patienten am höchsten. Die entsprechenden Befunde bei den Reserpin-Patienten zeigen zwar ein leichtes, doch nicht überzeugendes Ansteigen bei älteren Gruppen, zumal die Höchstwerte vor dem 50. Lebensjahr liegen. Eindeutig ging jedoch die Geschlechtsdifferenz bei beiden Präparaten hervor. Diese statistisch bedeutsame Differenz zeigt, daß bei Frauen der Parkinsonismus zweimal so häufig in Erscheinung tritt wie bei Männern:

Tabelle 7a:

Geschlechtsdifferenz, Chlorpromazin

	Patientenzahl	Fälle mit Parkinson- ismus	% der Gesamt- gruppe
Männer	281	19	6,8
Frauen	364	52	14,3
	645	71	11,0

Tabelle 7b:

Geschlechtsdifferenz, Reserpin

	Patientenzahl	Fälle mit Parkinson- ismus	% der Gesamt- gruppe
Männer	82	9	11,0
Frauen	97	20	20,6
	179	29	16,2

Nach FREYHAN handelt es sich hier um eine Manifestation einer konstitutionell begünstigten Reaktionsweise, wie z.B. die Pseudolactation, die häufig während der Behandlung mit Chlorpromazin eintritt, klinisch be-

kannt ist (De FEO und REYNOLDS hatten im Experiment gezeigt, daß Reserpin die Menstruation beim Affen unterdrückt).

FREYHAN betont abschließend, daß das Vorkommen von Parkinsonismus keinerlei Einfluß auf die therapeutischen Endresultate hat. Damit weist er die Annahme verschiedener Autoren zurück, die behaupten, daß der Parkinsonismus eine Vorbedingung für eine erfolgreiche Behandlung darstelle.

Erstaunlicherweise hatte FREYHAN bei seinen Untersuchungen während der Chlorpromazin- sowie Reserpinbehandlung in keinem Falle dyskinetische Reaktionen beobachtet.

Im Jahre 1955 behandelte er 143 Patienten mit Prochlorperazin. Diagnostisch verteilten sie sich folgendermaßen:

- 81 Schizophrenien
- 30 Affektpsychosen
- 3 Angstneurosen
- 11 Alkoholhalluzinationen
- 12 organ. Psychosen
- 6 Psychopathien

Die Behandlung wurde bei der Mehrzahl mit dreimaliger Verabreichung von 20 mg/tgl. begonnen, wobei intramuskuläre Applikation bei sehr erregten Patienten die Regel war. Die Medikation wurde im Verlauf der ersten Woche auf 90-150 mg/tgl. gesteigert und bei der Mehrzahl der Fälle beibehalten.

FREYHAN konnte feststellen, daß sich Prochlorperazin verglichen mit Chlorpromazin durch schnellere Aktion bei geringer Dosis auszeichnete. Subjektive Beschwerden wurden bei den Patienten seltener angetroffen, ebenso wie allergische und systemische Reaktionen, dafür zeigten sich neurologische Symptome häufiger und drastischer.

67 Patienten (46,9 %) boten das auch bei Chlorpromazin und Reserpin beobachtete Bild des Parkinsonismus. Extrapyramidale Syndrome besonderer Art wurden bei 11 Patienten (7,6 %) beobachtet, sie sind in Tabelle 8 wiedergegeben.

Tabelle 8:

Extra-pyramidale Syndrome, Prochlorperazin

Nr.	Geschlecht	Alter	Behandlungstag	(in mg) verabfolgt Gesamtmenge	Symptome
25	w	18	7	565	Tonische Krämpfe der linken Arm- und Gesichtsmuskulatur; zeitweilig myoklonische Zuckungen beider Arme
34	m	24	7	800	Nackensteifigkeit; Rigor der Hals- und Schultermuskeln
44	m	20	3	300	Blässe, Schweißausbruch; tetanusartige Krampfstellung des Körpers mit angezogenen Extremitäten; Speichelfluß; Schluckbeschwerden; fibrilläre Zuckungen im Bereich der Brust- und Bauchmuskulatur
55	w	38	2	140	Spastische Kontraktionen der Gesichts- und Nackenmuskulatur; Tremor beider Arme
66	w	31	3	120	Blässe; Nackensteifigkeit; Tremor beider Arme
78	m	27	3	100	Schweißausbruch; Blickkrämpfe; <u>Herausstrecken der Zunge; torticollisartige Bewegungen des Kopfes</u>
94	m	31	3	120	<u>Herausstrecken der Zunge; Schluckbeschwerden; spastische Kontraktion der Kinnmuskulatur</u>
121	w	26	3	110	<u>Blickkrämpfe; Herausstrecken der Zunge; Hintenüberbeugen des Kopfes mit spastischer Kontraktion der betreffenden Halsmuskeln</u>
124	w	47	2	60	<u>Herausstrecken der Zunge; Blickkrämpfe; tonische Krämpfe der Hals-, Mund- und Kinnmuskeln</u>

Nr.	Geschlecht	Alter	Behandlungstag	(in mg) verabfolgt Gesamtmenge	Symptome
131	w	16	2	80	Hintenüberbeugen des Kopfes mit spastischer Kontraktion der betreffenden Halsmuskeln; Blickkrämpfe
146	m	61	3	200	<u>Herausstrecken der Zunge; spastische Kon-</u> <u>traktion der Hals- und Kinnmuskulatur</u>

Bemerkenswert war, daß die dyskinetischen Reaktionen ganz am Anfang der Behandlung auftraten, in 9 Fällen am 2. oder 3. Tag, in 2 Fällen am 7. Tag. Die bis dahin verabfolgten Dosen waren also relativ gering.

Fall 44 bot ein alarmierendes Bild. Der Körper befand sich im Zustand maximaler, tetanusartiger Spastizität, Atmungs-, Schluck- und Sprechbeschwerden behinderten den Patienten ernstlich. Die Fälle 121 und 131 zeichneten sich durch folgende Haltungsanomalien aus: Die Patienten saßen starr hintenübergebeugt mit zurückgestreckten Köpfen. Zuweilen änderte sich diese Position, wobei zwangsartige Links- oder Rechtsdrehungen des Kopfes erfolgten. Außerdem kam es im Falle 121 wie auch bei den Fällen 78, 94, 124 und 146 zum zwangshaften Herausstrecken der Zunge infolge spastischer Kontraktion der Nacken- und Halsmuskeln. Keiner der mit Chlorpromazin behandelten Patienten hatte dieses Syndrom entwickelt, jedoch wurde die Beobachtung gemacht, daß einer der hier angeführten Patienten die gleiche Reaktion im Verlauf der mehrere Monate später begonnenen Chlorpromazinbehandlung zeigte. Die Zustände, die anfallsweise auftraten, ließen sich in jedem Falle mit Coffein i. v. beherrschen.

FREYHAN weist darauf hin, daß diese Syndrome sich in jeder Beziehung vom Parkinsonismus unterscheiden. Er ordnet sie in die Gruppe der "extrapyramidalen Hyperkinese" ein und macht, obwohl ihm der Mechanismus der Entstehungsweise ebenso unbekannt bleibt, wie die Einwirkung auf das subcorticale Motorsystem, auf interessante Differentialeffekte der spasmolytischen Behandlung aufmerksam.

1956 berichteten KUHLENKAMPFF und TARNOW, wie bereits in Kapitel II erwähnt, über ein eigentümliches Syndrom im oralen Bereich nach Megaphenapplikation. Auf die von diesen Autoren gemachten Beobachtungen möchte ich hier etwas spezieller eingehen.

Sie sahen in 7 Fällen krampfartige Spannungen der Hals-, Zungen-, Mundboden- und Schlundmuskulatur, Atemstörungen, Störungen der

Phonation, Sensationen im Epigastrium, Tachykardie und Hochdruck ohne Kollapserscheinungen nach Megaphenbehandlung. Die anfallsweise auftretenden Störungen werden wie folgt beschrieben:

1. Patient lag wegen einer Verstimmung in einer lebensgeschichtlichen Konfliktsituation stationär. Er wurde mit 325 mg Megaphen täglich ruhiggestellt. Am 3. Tag der Behandlung klagte der Patient nachmittags plötzlich über Krämpfe im Hals und im Mund, die ihn zwängen die Zunge herauszustrecken. Er lief 2 Stunden aufgeregt auf der Abteilung hin und her und ließ die Zunge weit aus dem Munde hängen. Er klagte weiter über Atembeklemmungen und konnte kaum sprechen, da es ihm nicht gelang, die Zunge in den Mund zurückzuziehen. Er mußte den Mund dauernd offen halten, es sei wie ein Krampf.

Das Mittel wurde abgesetzt und dem Patienten wurde ein Barbiturat verordnet, wonach er einschlief. Am folgenden Tage waren sämtliche Störungserscheinungen verschwunden.

Ein anderer Patient, der wegen einer Depression in die Klinik kam und ebenfalls zwecks Ruhigstellung mit 325 mg Megaphen behandelt wurde, verspürte am Abend des 5. Behandlungstages Atemnot, verbunden mit Beklemmungen auf der Brust und Tachykardie. Dazu hatte er den Zwang, den Mund zu öffnen und die Zunge herauszustrecken. Der Mund zog sich eigentümlich zusammen, die Zunge schob sich nach vorne und lag in der Mundöffnung, die Mundbodenmuskulatur war hart gespannt und schmerzte, der Mund war stark trocken, die Sprache sehr leise, mühsam und fast stimmlos. Etwa nach einer Stunde verschwanden die Erscheinungen wieder von selbst. Am folgenden Tage wurde Megaphen abgesetzt, dafür wurde 3 mal 1 Ampulle Serpasil gegeben. Am nächsten Tage wurde weiterhin Megaphen in der gleichen Dosierung wie vorher verabreicht, der Patient war beschwerdefrei. Am 7. Tage wiederholte sich die Attacke mit gleicher Symptomatik. Am 8. Tage wurde nur mittags eine intramuskuläre Injektion von 50 mg appliziert, darauf trat der gleiche Zustand in bisher stärkster Form auf. Die verkrampfte Mundbodenmuskulatur und die

Masseteren schmerzten stark, die Zunge hing weit aus dem Munde heraus, es bestand heftige Atemnot. Die Injektion einer Ampulle Coffein brachte rasche Linderung und Aufhören der Erscheinungen. Megaphen wurde völlig abgesetzt.

In allen 7 Fällen, auf die ich hier nicht weiter eingehen will, kam es bei der angegebenen Dosierung, im Gegensatz zu dem Auftreten der üblichen striären Symptome, die frühestens am 8. Tage beschrieben sind, schon in der ersten Behandlungswoche, oft bereits am 2. Tage, auffälligerweise meist am späten Nachmittag, nachdem die ganze Tagesdosis verabreicht war, zu einer Reihe von Erscheinungen im oralen Bereich, nämlich: beengenden, krampfartigen Sensationen in der Zungen- und Schlundmuskulatur, einem Gefühl der Steifigkeit in der Mundpartie, dem kaum zu beherrschenden, mitunter Erleichterung bringenden Verlangen, den Mund zu öffnen und die Zunge herauszustrecken, einer Anspannung der Masseteren, einer Unfähigkeit zu schlucken, wobei die häufige Trockenheit im Rachen hierfür nicht allein ausschlaggebend war. In einigen Fällen hatten die Patienten eine heisere, tonlose Stimme. Objektiv wurde gelegentlich eine Verhärtung der Mundbodenmuskulatur getastet und schnauzkrampfartige Bewegungen der Mundpartie beobachtet.

2 Fotografien, die während eines derartigen Anfalles gemacht wurden, mögen einen äußerlichen Eindruck vermitteln:



Abb. 1 Krampfzustand in der Zungen-, Mundboden- und Schlundmuskulatur, Engigkeitsgefühl mit Atembeklemmung. Zwangshaftes Öffnen des Mundes, Zunge schiebt sich nach vorne.



Abb. 2 Einige Minuten nach der ersten Aufnahme. Krampfzustand in der Zungenmuskulatur, zwangshaftes Vorstrecken der Zunge.

Die neurologische Untersuchung ergab in keinem Falle Lähmungserscheinungen in den betroffenen Partien und auch in anderer Hinsicht keine Ausfälle (Pupillenstörungen usw.).

Die Entstehungsweise dieses eigentümlichen Syndroms, das laut Verfasser nicht zu den parkinsonistischen Erscheinungen zu rechnen ist, konnte von ihm nicht geklärt werden. Er nimmt an, daß es sich um die Folgen toxischer Wirkungen auf extrapyramidale Systeme, vermutlich das Zwischenhirn handelt.

Einige Wochen nach Erscheinen der Arbeit von KULENKAMPFF - TARNOW, berichteten CONRAD, DOMANOWSKI und WIESER über extrapyramidale Anfallszustände im Kopfbereich, bei Behandlung mit Phenthiazinen aus der Universitäts-Nervenlinik Homburg. Bei 5 Fällen, sämtlich endogenen Psychosen, die durch keine neurologische Erkrankung und durch kein Anfallsleiden kompliziert waren, und bei denen eine schon klassisch gewordene Largactil-Dämmereschlafkur eingeleitet wurde, kam es zu Beginn der Therapie zu komplexen Hyper- und Dyskinesien, die in Serien von krampfartigen Anfällen auftraten, bei klarem Bewußtsein abliefen, und nach Absetzen des Mittels für immer verschwanden.

Die Hyper- und Dyskinesien nahmen durchweg einen intermittierenden Verlauf mit Serien von paroxysmatischen Krampfanfällen und mit freien Intervallen. Sie dauerten wenige Minuten bis 2-3 Stunden an, die Dauer der Intervalle betrug ebenfalls Minuten bis Stunden. Gelegentlich bestand im anfallsfreien Zeitraum ein Spannungsgefühl im Schlund oder Mundboden, oder eine dysarthrische Sprache.

Der Anfall begann mit Prodromalerscheinungen, wie Gefühl der Spannung in der Zunge und im Mundboden, Steifigkeit der Kaumuskulatur, Gefühl der Taubheit oder der Empfindungslosigkeit in den Lippen, also meist mit subjektiven Sensationen aus der oralen Sphäre. Eine verwaschene Sprache begleitete teilweise diese eigenartigen Mißempfindungen. Eine hervorragende Stelle nahmen auf dem Höhepunkt die Hyperkinesen aus

dem Mundbereich ein. Dabei dominierten dystonische Stellungen der Zunge, die entweder krampfhaft aus dem Munde drängte, oder in der Mundhöhle hin und her bewegt wurde, oder mit aufgebogener Spitze zwischen den Zahnreihen erschien.

Eine 2. Gruppe von Hyperkinesen spielte sich an den Augen und Lidern ab. Außerdem wurden bei 3 von 5 Fällen dystonische Kopfhaltungen gesehen.

Faßt man die beschriebenen Hyperkinesen zusammen, so heben sich unter klinisch pathophysiologischen Gesichtspunkten einige wichtige Grundphänomene heraus. Merkmal aller Erscheinungen, sei es aus der Mundpartie, aus der Augen- oder Halsregion, sind die Veränderungen der muskulären Grundspannung.

Wie auch KULENKAMPFF und TARNOW abschließend betonten, erinnert dieses orale Syndrom in einigen Zügen an postencephalitische Hyperkinesen, wie man sie sonst nur bei Encephalitis epidemica im chronischen Stadium zu sehen bekommt. Aus dieser Kongruenz dieser beiden klinischen Bilder schließen die Verfasser auf eine weitgehende Ähnlichkeit der spezifischen Affinitäten beider Noxen für bestimmte Strukturen des extrapyramidalen Systems.

Den Berichten von FREYHAN, sowie KULENKAMPFF - TARNOW entsprechend, welche die geschilderten Anfallszustände durch Absetzen des Medikamentes, sowie Verabreichung von Coffein i. v. in kurzer Zeit zum völligen Verschwinden bringen konnten, haben auch die Verfasser nach Absetzen von Largactil und, wenn nötig, durch Gabe von Phanodorm bzw. Artane keine Wiederholung der Hyperkinesen beobachtet.

UHRBRAND und FAURBYE berichteten dagegen im Jahre 1960 über reversible und irreversible Dyskinesien nach Behandlung mit Perphenazin, Chlorpromazin und Reserpin. Bis zu dieser Veröffentlichung galt das dyskinetische Syndrom als ein reversibles Phänomen. Oben genannte Autoren beobachteten 500 Patienten während der Behandlung mit den oben

erwähnten Phenothiazinen. Bei 29 Patienten stellte sich ein dyskinetisches Syndrom in Form von grimassierenden Bewegungen des Gesichtes, Krämpfen der Mundbodenmuskulatur und dystonischen Stellungen der Zunge ein.

15 Patienten waren mit Perphenazin, 10 Patienten mit Chlorpromazin, 1 Patient mit Reserpin und 3 Patienten mit verschiedenen Phenothiazinen behandelt worden. Bei 12 Patienten, bei denen die medikamentöse Behandlung fortgeführt wurde, verschwand die Erscheinung bereits nach Reduzierung der Dosis, ohne daß das Mittel ganz abgesetzt zu werden brauchte. Bei 17 Patienten mußte das Medikament wegen zu grober Störungen völlig abgesetzt werden. UHRBAND und FAURBYE beobachteten bei 11 dieser Patienten, daß die dyskinetischen Reaktionen bis zu 22 Monaten andauerten. 4 dieser Patienten starben bereits, ohne, daß sich eine Besserung oder Rückbildung einstellte.

IV. DYSTONISCH-HYPERKINETISCHE KRAMPFZUSTÄNDE, IM ORALEN BEREICH, INSBESONDERE ZUNGENHYPERKINESEN NACH MEDIKATION VON OMCA (FLUPHENAZIN).

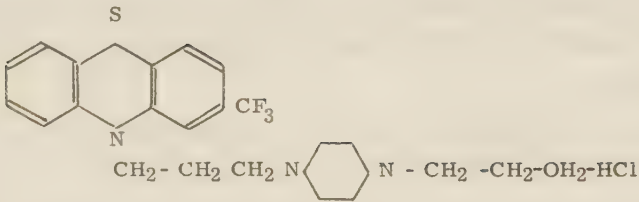
1. Das Fluphenazin

Auf Grund der Arbeiten amerikanischer Autoren (AYD, NISWANDER, DARLING u. a.) die in den Jahren 1959 und 1960 veröffentlicht wurden, schien das neue Phenothiazin-Derivat Fluphenazin für eine klinische Prüfung am psychotischen Patienten besonders geeignet.

Das Fluphenazin ist ein Piperazinylabkömmling des Phenothiazins, es ist dem Perphenazin nahe verwandt. (Unterschied: Substitution des Chlor mit der CF_3 Gruppe)

Es ist chemisch: 4-(3-(2-(Trifluormethyl)-10-phenothiazinyl)-propyl)-1-piperazinäthanol-dihydrochlorid.

Strukturformel:



Dem Phenothiazinkern wurde eine hydroxyäthylpiperazin-propyl-Seitenkette und ein Trifluormethyl-Radikal hinzugefügt. Hiermit sind bemerkenswerte Änderungen der Wirkungsqualitäten verbunden.

Ich möchte in einer Tabelle einen Überblick über die verschiedenen Firmen-Bezeichnungen der Fluphenazin -Präparate mit völlig gleicher chemischer Wirksubstanz geben.

Tabelle 9:

Namen von Fabrik-Präparaten mit gleicher chemischer Wirksubstanz
(n. PÖLDINGER und SCHMIDLIN)

<u>Fluphenazin</u>	Antasol	Sevinal
4-(3-(2-(Trifluormethyl)	Flumazin	Sevinol
10 phenothiazinyl)propyl)	Lyogen	Signoline
1 piperazin-äthanol-di-	Omca	Tensofin
hydrochlorid	Pacinol	Trancin
	Permitil	Vespazin
	Prolixin	Moditen

2. Untersuchungen und Beobachtungen mit Fluphenazin

Der erste Erfahrungsbericht über das Fluphenazin erschien im Jahre 1959, in den USA, nachdem DARLING 110 weibliche Patienten beobachtet hatte, die er mit dem neuen Präparat behandelt hatte. Es wurden zwischen 1 und 180 mg Prolixin (= OMCA) verabreicht. In der folgenden Tabelle faßt er alle bemerkenswerten Nebenwirkungen zusammen:

Tabelle 10:

Parkinsonism	31,8
Lethargy	9,1
Depression	7,3
<u>Akathisia</u>	7,3
Equilibrium disturbance	3,6
Neurocirculatory collapse	3,6
Leucopenia	3,6
Propulsion of the tongue	1,8
Edema	1,8
Jaw Spasms	1,8
Abdominal spasms	0,9
Polyuria	0,9
Blurring of vision	0,9
<u>Myoclonic movements of orbicularis oris</u>	0,9
Rash	0,9
Nasal congestion	0,9
Flushing	0,9

Er kam zu der Feststellung, daß diese vorläufige Versuchsreihe mit Fluphenazin bewies, daß es sich um ein wirkungsvolles Medikament bei akuten und chronischen Fällen handele. Nach seinen Angaben lag die Wirkung des Fluphenazins (in mg) um das 15-fache und mehr höher, als die des Chlorpromazins. Jedoch hatte er auf das häufige Auftreten von extrapyramidalen Syndromen hingewiesen, die er aber in den meisten Fällen durch Verminderung der Dosis, sowie Gabe von Antiparkinsonmitteln unter Kontrolle bringen konnte. Extrapyramidale Syndrome traten bei Patienten mit allen Dosierungen auf. Erstaunlicherweise zeigte die Patientin, der die Höchstdosis verabreicht worden war keinerlei Nebenwirkungen. Bei 1,8 % des Patientengutes bemerkte DARLING ein Hervorstößen der Zunge (propulsion of the tongue), bei 0,9 % myoklonische Bewegungen des M. orbicularis oris, Erscheinungen die wohl dem

von KULENKAMPFF und TARNOW zuerst beschriebenen hyperkinetisch-dystonen Syndrom zuzuordnen sind. Diese Störungen traten anfallsweise auf und waren durch Verminderung der Dosis leicht zu beherrschen.

NISWANDER und KARAGAN, die 6 Monate später ihre Beobachtungen mit Fluphenazin veröffentlichten, die sie bei Behandlung von 73 ambulanten, sowie 18 hospitalisierten Patienten mit Dosen von 3-8 mg Prolixin (= OMCA) täglich gemacht hatten, konnten im wesentlichen die Erfahrungen von DARLING bestätigen. Auch bei ihnen war es zu einem häufigen Auftreten von extrapyramidalen Störungen gleicher oder ähnlicher Art gekommen. Sie sind der Meinung, daß im allgemeinen Mengen zwischen 0,5 mg und 15 mg täglich in der Behandlung ausreichend seien.

Die Autoren HOLT und WRIGHT, die im Jahre 1960 von ihren Untersuchungen berichteten, die sie bei der Behandlung von 50 psychotischen Patienten mit Prolixin (= OMCA) angestellt hatten, sahen ebenfalls das Auftreten von extrapyramidalen Symptomen vielfältiger Art, unter denen das medikamentöse Parkinsonsyndrom und Dyskinesien vorherrschend waren. BARRA und SAUNDERS (1960), die in früheren Jahren nahezu alle gebräuchlichen Phenothiazinderivate der Dimethyl und der Piperidine-Gruppe bezüglich ihrer Wirkungsweise, sowie ihrer Nebenwirkungen in großen Untersuchungsreihen getestet hatten, stellten bei Behandlung mit Präparaten der Piperaziny-Gruppe eine besonders hohe Neigung, extrapyramidale Symptome hervorzurufen fest. Bei 28 von 57 mit Fluphenazin behandelten Patienten mußte wegen bedrohlicher Nebenwirkungen, besonders Parkinsonismus und Dyskinesien das Medikament Prolixin (= OMCA) abgesetzt werden. Unter den dyskinetischen Reaktionen imponiert im besonderen Maße ein krampfhaftes Hervorstrecken der Zunge (protruding tongue).

In Deutschland berichtete WACHSMUTH als erster, im Jahre 1961 über Beobachtungen bei der Behandlung psychotischer Patienten mit Fluphenazin. Er behandelte 104 Patienten mit verschiedenen Diagnosen, bei denen

eine neuroleptische Therapie sinnvoll schien mit Lyogen (= OMCA) bei anfänglichen Dosen von 1-2 mg Lyogen täglich, die er im Verlaufe der Behandlung bis auf 6 mg täglich steigerte. Die häufigsten störenden Begleiterscheinungen der Therapie stellten extrapyramidale Syndrome dar, insbesondere voll ausgebildete Formen einer charakteristischen Dyskinesie der Mundboden- und Zungenmuskulatur mit ziehenden Sensationen im oralen Bereich und ausfahrenden Bewegungen der Zunge.

WACHSMUTH setzte im Jahre 1962 seine Untersuchungen mit Lyogen fort. Bei der Behandlung von 133 Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis, denen das Medikament in einer Dosierung von 3-6 mg täglich per os über mindestens 4 Wochen appliziert worden war, blieb das Auftreten körperlicher Begleiteffekte auf unter 10 % beschränkt. Bei der intramuskulären Injektion von 3 mal 2 mg täglich kam es nicht selten schon nach 12-24 Stunden zu Prodromalerscheinungen einer striären Symptomatik. Am 2. oder 3. Tag trat bei 80 % der Patientin ein hyperkinetisch-dystones Syndrom auf, häufig ein Zungenschlundsyndrom mit intermittierenden Spasmen, Sprachstörungen und Spannungsgefühl im Zungenbereich. Als die intramuskuläre Applikation jedoch mit 1 mg täglich begonnen wurde, und im Laufe einer Woche auf 4-6 mg gesteigert wurde, lagen die obengenannten Störungen unter 20 %.

WACHSMUTH stellte fest, daß das mehr oder weniger schwere hyperkinetische Syndrom, obwohl es für den Kranken recht unangenehm und oft recht quälend sein kann, reversibel und ohne Schäden für den Patienten ist. Im Gegenteil gehörten die Patienten, die eine paroxysmale Dyskinesie durchgemacht hatten fast ohne Ausnahme in die Erfolgsgruppe. Durch Absetzen des Präparates, sowie Gaben von Akineton war das Syndrom in kurzer Zeit verschwunden.

WITTSTOCK teilte im Jahre 1963 seine Erfahrungen die er bei der Behandlung von 61 Patienten mit Schizophrenen und 15 Patienten mit sonstigen psychischen Erkrankungen mit OMCA gemacht hatte mit. Er hatte

zu Anfang bei akut erregten Geisteskrankheiten Tagesdosen von 15-20 mg verabreicht. Bei dieser Dosierung kam es häufig zu extrapyramidalen Erscheinungen. Die bekannten Parkinsonbilder waren dabei seltener zu beobachten als eine Tonuserhöhung im Bereich der Schlund- und Zungenmuskulatur, die manchmal für den Patienten den Charakter von leichten Krämpfen hatte. Alle Erscheinungen konnten mit Akineton - und Atropin- Gaben gut beherrscht werden. WITTSTOCK reduzierte die Tagesdosis auf 3-5 mg und erzielte auch bei diesen Dosen einen ausreichenden bis guten antipsychotischen Effekt, während die störenden Begleiteffekte nur noch vereinzelt auftraten.

KRUSE, der 100 männliche Schizophrene mit Prolixin (= OMCA) über längere Zeit bei einer Anfangsdosierung von 2-10 mg täglich, die er in Einzelfällen bis zu 60 mg steigerte, behandelt hatte, erzielte sehr gute Besserung des Krankheitsbildes bei 38 %, gute Besserung bei 33 %, ungebessert mußte er 29 % der Patienten entlassen. Die bei seiner Behandlung häufig auftretenden extrapyramidalen Störungen faßte er in einer Tabelle zusammen.

Tabelle 11:

Keine extrapyramidalen Erscheinungen	17 %
Parkinsonoid	46 %
Akathisie	28 %
Dyskinetische Reaktionen	9 %

Unter den dyskinetischen Reaktionen wurde besonders häufig, neben Blickkrämpfen, Torticollisphänomenen und Torsionsspasmen das Zungen-Schlund-Syndrom (nach KULENKAMPFF und TARNOW) beobachtet. 3 Fälle verhielten sich besonders merkwürdig. Trotz hoher Dosierung wurden zunächst keine extrapyramidalen Erscheinungen erkennbar. Erst als die Dosierung langsam abgebaut wurde, kam es plötzlich zu starken extrapyramidalen Symptomen. Ein 22 jähriger Patient, der maximal 45 mg

Fluphenazin erhalten hatte, zeigte bei 5 mg ein deutliches Parkinsonoid. Ein 37-jähriger Patient hatte eine Höchstdosis von 20 mg erhalten, als er schließlich im Laufe des allmählichen Abbau's bei 5 mg angelangt war, kam es plötzlich zu einem schweren Zungen-Schlund-Syndrom. Bei einem dritten Patienten, der maximal 20 mg Fluphenazin erhalten hatte, entwickelte sich am Ende der Behandlung bei 2 mg pro die ein Parkinsonoid.

Von vielen Autoren (HAASE, BARSA und SAUNDERS) wurde das Auftreten extrapyramidalen Symptome nach Phenothiazinen als Vorbedingung für einen gewünschten Effekt des Medikamentes angesehen. KRUSE untersuchte, wie sich die verschiedenen Behandlungsergebnisse auf die einzelnen Gruppen von extrapyramidalen Erscheinungen verteilen. Es ergab sich folgende Tabelle:

Tabelle 12:

	Sehr gute Besserung %	Gute Besserung %	Unge- bessert %
Keine extrapyramidalen Erscheinungen	23	12	65
Parkinsonoid	57	39	4
Akathisie	21	29	50
Dyskinetische Reaktionen	22	56	22

Aus diesen Ergebnissen läßt sich ablesen:

1. In den Fällen, wo ein Parkinsonoid auftritt, kommt es bei der Mehrzahl der Kranken zu einer "sehr guten" Besserung, nur vereinzelt bleiben die Kranken unbessert.
2. Von den Kranken, bei denen sich eine Akathisie entwickelt, bleibt etwa die Hälfte unbessert.
3. Bei dem Anteil der Patienten die Dyskinetische Reaktionen zeigten, kam es in überwiegendem Maße zu einer "sehr guten" und "guten"

Besserung.

4. Etwa 2/3 der Kranken, die gar keine extrapyramidalen Erscheinungen zeigten, blieben ungebessert.

HAASE ist jedoch der Ansicht, daß gerade Dyskinetische Reaktionen wegen der dadurch bedingten Angstgefühle unbedingt vermieden werden sollten, da sie doch das Zustandekommen der wünschenswerten affektiven Ausgeglichenheit der Kranken verhinderten. KRUSE hatte in seinem Material keine derartig nachteiligen oder, wie HAASE schreibt, schwerwiegenden Folgen der dyskinetischen Reaktionen gesehen.

Während FREYHAN die extrapyramidalen Symptome im allgemeinen bei Frauen häufiger bemerkt hatte, als bei Männern, machte KRUSE die Feststellung, daß speziell die dyskinetischen Reaktionen eher bei Männern, vor allem bei jüngeren Menschen, auftraten. Er hatte in den USA ebenfalls Untersuchungen mit Fluphenazin an ausnahmslos weiblichen Patienten vorgenommen und trotz vielfältiger anderer extrapyramidaler Symptome bei 100 Patientinnen keinen einzigen Fall einer Dyskinetischen Reaktion beobachtet.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Giessen wurde 1964 von HEYE, SCHMIDT, PFEIFER über 6 Kinder berichtet, bei denen es nach Verabreichung von OMCA zu dyskinetischen Nebenerscheinungen gekommen war. Die Kinder hatten OMCA entweder als Schlafmittel, oder als Sedativum erhalten und zwar ein bis zweimal am Tag je 1-2 mg. Sie waren unter den Diagnosen: Krämpfe, Verdacht einer Meningoencephalitis bzw. fraglicher Tetanus eingeliefert worden. 12-48 Stunden nach Therapiebeginn bzw. 12-20 Stunden nach der letzten Gabe, traten dystonisch-hyperkinetische Krampfzustände auf. Nach Blickkrämpfen und Haltungsanomalien (Kopf wurde in den Nacken geworfen, Pfötchenstellung) wurde die Mundpartie in krampfhafter Weise verzogen, dabei traten unvermittelt schmatzende Mundbewegungen mit Züngeln und vermehrter Salivation auf. Diese dyston-hyperkinetischen Verkrampfungen waren unter allen auftretenden

Nebenwirkungen die dramatischsten.

Unter Gabe von 2,5 bis 5 mg Akineton i. v. sistierten die Anfälle sofort und traten in der Folgezeit nicht wieder auf.

V. EIGENARTIGE ZUNGENHYPERKINESEN NACH MEDIKATION VON OMCA

ERFAHRUNGEN AUS DER NEUROLOGISCHEN UNIVERSITÄTS- KLINIK WÜRZBURG

Ich möchte über drei Patienten berichten, bei denen Komplikationen nach Medikation von OMCA aufgetreten sind, welche eine grobe Störung des extrapyramidal-motorischen Systems boten.

1. Fall:

Ferdinand L., ein 28-jähriger, von der Anamnese her unauffälliger Patient gab an, er habe eines Tages aus völligem Wohlbefinden heraus Schwierigkeiten mit dem Sprechen gehabt. Die Zunge habe sich bis zwischen die Zahnreihen gedrückt und er habe nur noch lallen können. Die Zunge sei dauernd unruhig gewesen und er habe in der Gesichtsmuskulatur ziehende Schmerzen verspürt.

Dieser Zustand sei anfallsweise 2 mal für etwa 2-5 Minuten an diesen Tagen aufgetreten.

3 Tage zuvor hatte der Patient einen Hautarzt aufgesucht, der ihn wegen eines Bläschenausschlags am Handteller OMCA verordnet hatte (3 x 1 mg täglich), da ein Zusammenhang mit vegetativen Störungen angenommen wurde. Der Patient gab an, er habe sich bereits nach einer Tablette OMCA sehr müde gefühlt, trotzdem das Medikament in den zwei darauffolgenden Tagen eingenommen. Als am dritten Tage der vom Patienten angegebene Zustand (siehe oben) sich verschlimmert hatte, begab er sich

zu seinem Hausarzt, der ihm 3 mal 1 Tablette Librax verordnete und am gleichen Tage, jedoch später, die stationäre Aufnahme in die Klinik veranlaßte. Da bei der Aufnahme neben auffälligen Zwangsbewegungen der Zunge auch ein sehr starker Trismus mit Ophistotonus zu beobachten war, lag der Verdacht nahe, daß es sich um eine Tetanusinfektion handele, weshalb der Patient in die Chirurgische Klinik verlegt wurde. Nachdem eine Mischspritze verabfolgt worden war, klangen sämtliche Symptome innerhalb kurzer Zeit ab, und es bot sich kein Anhalt mehr für ein Vorliegen einer Tetanusinfektion. Der Patient wurde in die Neurologische Universitätsklinik verlegt. Die Allgemeinuntersuchung zeigte keine Besonderheit. Internistisch war eine leichte Blutdruckerhöhung feststellbar. Blutsenkung und Blutbild waren unauffällig. Bei der neurologischen Untersuchung fanden sich bis auf etwas lebhaftere Reflexe keine Abweichungen von der Norm.

Es wurde auf Grund der Vorgeschichte eine Arzneimittelintoxikation angenommen. Der Patient wurde aus der Klinik entlassen. Er hat das Medikament bis heute nichts mehr eingenommen und auch bis heute keinerlei Komplikationen gleicher oder ähnlicher Art wahrgenommen.

2. Fall:

Emmy B., eine 53-jährige Patientin, aus deren Vorgeschichte zu entnehmen war, daß sie einen erheblichen täglichen Alkoholkonsum, besonders in Form von Cognak hatte, wurde wegen extrapyramidaler Störungen in die Neurologische Klinik eingewiesen. Die Familienanamnese, Allgemeinanamnese und Eigenanamnese waren unauffällig.

Sie gab an, daß sie nach einer großen familiären Aufregung, 8 Monate vor der jetzigen stationären Aufnahme (Zwist zwischen Vater und Sohn wegen Alkoholabusus des Vaters) sich besonders schlecht gefühlt habe, unruhig gewesen sei, "ein Flattern am ganzen Körper" bemerkt habe. Seit dieser Zeit seien auch erstmals Zwangsbewegungen der Zunge und Mundtrockenheit aufgetreten. Da eine große Nervosität schon

über längere Zeit bestanden hatte, habe sie seit 8 Monaten regelmäßig 2 Dragees OMCA (2 mg) zu sich genommen.

Der internistische Befund der Patientin war unauffällig. Bei der neurologischen Untersuchung imponierten eine Hyperkinese der Zunge, sowie eine häufige Retraction des Unterkiefers. Das monopedale Stehen war beiderseits unsicher, ebenso der Seiltänzergang. Beim Fingernasenversuch wurde ein leichtes intentionales Zittern beobachtet. Die Sensibilität war nicht gestört, der Reflexbefund war bis auf einen unsauberen rechten Fußsohlenreflex unauffällig. In psychischer Hinsicht machte die Patientin einen depressiven Eindruck, klagte über Vergeßlichkeit, war zeitweise leicht desorientiert, sehr unruhig und gespannt. Von weiteren Untersuchungen war das EEG unregelmäßig mit einem akzentuierten Alpharhythmus in der monopolaren Ableitung in der linken Hemisphäre. Elektromyographisch zeigte die Untersuchung des Bizeps und Trizeps links, sowie die Zungenmuskulatur Veränderungen, wie man sie bei einer cerebellären Erkrankung findet.

Therapeutisch wurde die Patientin zunächst mit Akineton und Complamin, außerdem täglich mit Neurobion-Injektionen behandelt. Vorübergehend war eine stärkere Sedierung mit Atosil und Calcibrom-Brausetabletten notwendig. Da unter Akineton sich die Bewegungsunruhe der Zunge kaum geändert hatte, wurden Artane verabfolgt, in einer Dosis von 2 mg täglich.

Es wurde angenommen, daß die Hyperkinese der Zunge auf die Medikation von OMCA zurückzuführen sei. Darüberhinaus hatte es sich mit größter Wahrscheinlichkeit auch um ein latentes Alkoholdelir gehandelt. Bei der Nachuntersuchung kurz vor der Entlassung der Patientin, nach einmonatigem Klinikaufenthalt, ließ sich noch eine leichte Bewegungsunruhe der Zunge am Mundboden feststellen.

3. Fall:

Karin B., eine 24-jährige Patientin, wurde als Notfall in die Neurologische Klinik aufgenommen, nachdem sie plötzlich Schmerzen im Bereich der rechten Wange, das Gefühl des Geschwollenseins der Wange, sowie einen dauernden Zwang die Zunge herauszustrecken, die ebenfalls geschwollen war, bekommen hatte. Der Kopf sei außerdem nach hinten gezogen worden. Am Abend zuvor hatte die Patientin wegen Mißlaunigkeit 25 Tropfen OMCA (= 2,5 mg) zu sich genommen. Sie sei daraufhin sofort müde geworden. Am nächsten Morgen sei sie müde aufgewacht, habe weiche Kniee gehabt. Gegen 11 Uhr hätten sich die oben beschriebenen Erscheinungen eingestellt (der Anfall habe 2 Stunden gedauert), und es sei eine sofortige Klinikeinweisung erfolgt. In der Klinik hatte die Patientin zunächst eine Calcium i.v. Injektion bekommen, worauf sich die Störungen zurückbildeten, weshalb sie nach Hause geschickt worden sei. Sie war jedoch bereits nach einer Stunde mit denselben Erscheinungen, die noch stärker waren, wieder gekommen. Es waren große Dosen Calcium i.v., Akineton, Vigantol forte und Atropin notwendig, ehe die Störungen erneut verschwanden. Sie sind in der Folgezeit nie wieder aufgetreten und die Patientin fühlte sich am nächsten Tag wieder "ganz in Ordnung".

Zur Anamnese hatte die Patientin angegeben, daß sie seit einem Unfall vor 4 Jahren, bei dem sie von einer Radfahrerin angefahren worden sei, und mit dem Kopf auf die Straßenbahnschienen aufgeschlagen wurde, unter Kopfschmerzen in der rechten Stirn zu leiden habe. Sie sei damals nicht bewußtlos gewesen, habe jedoch erbrochen. Vor einem Jahr hätte sie häufiger Schwindelanfälle mit Flimmern und Schwarzwerden vor den Augen beobachtet, weshalb damals insgesamt 20 Injektionen Calcium verabreicht wurden.

Bei der allgemeinen und internistischen Untersuchung waren außer großen zerklüfteten fokusverdächtigen Tonsillen keine Besonderheiten zu finden.

Ebenfalls war der neurologische Befund in jeder Hinsicht ohne Abweichung von der Norm. Zur Genese der genannten Störungen wurde angenommen, daß es sich am wahrscheinlichsten um eine Überempfindlichkeitsreaktion auf das Medikament gehandelt habe, zumal die Patientin auch früher Unverträglichkeit auf Medikamente beobachtet hatte. Die Patientin hat das Medikament OMCA nach ihrem Aufenthalt in der Klinik nicht mehr zu sich genommen, und es ist auch nie wieder zu Anfallszuständen mit ähnlichen Störungen gekommen.

In zwei Tabellen möchte ich die eingenommenen Mengen des Medikaments OMCA in mg, die Zeitdauer der Einnahme, sowie die bei allen drei Patienten aufgetretenen Symptome vergleichend darstellen.

Tabelle 13:

	Alter	tägliche Dosis	Zeitdauer
1. Patient	28j.	3 mg	3 Tage
2. Patient	52j.	2 mg	über 1 Jahr
3. Patient	24j.	2,5 mg	einmalige Einnahme

Tabelle 14 zeigt die angegebenen und zum Teil beobachteten Symptome.

Tabelle 14:

	Symptome
1. Patient	Krampf der Wangen- und Mundbodenmuskulatur, Unterkiefer wurde krampfhaft nach unten gezogen. Zunge schob sich zwischen die Zahnreihen.
2. Patient	"Flattern am ganzen Körper". Unruhige, ständige Zwangsbewegungen der Zunge. Trockenheit in Mund und Rachen.
3. Patient	Gefühl des Geschwollenseins im Mundbereich. Dauerner Zwang die Zunge herauszustrecken, Kopf wurde krampfhaft nach hinten gezogen.

In Tabelle 15 soll die Häufigkeit, sowie die Zeitdauer der Anfälle verglichen werden.

Tabelle 15:

	Zahl der Anfälle	Dauer der Anfälle
1. Patient	2	1. Anfall: 2 Stunden 2. Anfall: 3-4 Stunden
2. Patient	"Mehrere" innerhalb eines Jahres (keine genauen Angaben)	1-2 Stunden durchschnittlich
3. Patient	1	2 Stunden

Bei allen Patienten konnte kurz nach der Klinikaufnahme eine ausreichende Sedierung durch Gaben von Atosil, Calcibrorat-Brausetabletten, sowie ein Verschwinden sämtlicher Störungen durch Gaben von Calcium i. v. Akineton, Vigantol forte, bzw. Complamin, Neurobion, sowie bei Patient 1 durch Verabreichung einer Mischspritze erzielt werden.

Es ist wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß es sich bei den in diesen 3 Fällen zum Teil groben Störungen des extrapyramidal-motorischen Systems, um die gleiche Symptomatik und Ätiologie gehandelt hat, wie sie zuerst und am genauesten von den Autoren KULENKAMPFF und TARNOW, sowie weiterhin von CONRAD DOMANOWSKI, WIESER und HEYE, SCHMIDT-PFEIFER und andere beschrieben worden sind. Außer den übereinstimmenden Zustandsbildern, vornehmlich im oralen Bereich, zeigt sogar die Tatsache, wie die Störungen von den Patienten empfunden und geschildert worden sind, eine teilweise wortgetreue Einheitlichkeit mit den Angaben der von den oben genannten Autoren angeführten Patienten; immer wieder heißt es: "Ich hatte den Zwang die Zunge herauszustrecken, die Mundbodenmuskulatur war hart und schmerzte" (alle drei Patienten wörtlich).

Die den Patienten, die von KULENKAMPFF - TARNOW beschrieben wor-

den waren, verabreichten Dosen (325 mg Megaphen täglich) entsprechen in ihrer Wirksamkeit ungefähr den Dosen, die CONRAD, DOMANOWSKI, WIESER, sowie HEYE - SCHMIDT - PFEIFER verabreicht hatten (1 - 2,7 mg OMCA pro die bei Kindern).

Diese Dosen entsprechen auch den Dosen der bei uns beobachteten Fälle.

Betrachtet man die 3 großen Gruppen extrapyramidal motorischer Phänomene, nämlich:

1. die Akathisie (HAASE, KRUSE)
2. den Parkinsonismus (STAEHELIN)
3. die dyskinetische Form (KULENKAMPFF - TARNOW)

so ist mit Sicherheit anzunehmen, daß die Störungen des extrapyramidalen Systems, die wir bei drei Patienten feststellen konnten, dem letzteren Zustandsbild zuzuordnen sind, als eine extrapyramidale Störungen auslösende Nebenwirkung der Phenothiazintherapie, im Sinne einer Arzneimittelreaktion bzw. Intoxikation.

An objektiven Befunden wurde bei Patient 1 ein Trismus sowie eine Hyperkinese der Zunge festgestellt. Der Patient war unter dem Verdacht einer Tetanusinfektion in die Klinik eingeliefert worden. In zahlreichen Beschreibungen dieses Zustandsbildes wurden diese genannten Störungen als Auswirkung einer Tetanusinfektion diagnostiziert. Häufig wird von einem pseudotetanischen Syndrom gesprochen. Die Allgemeinuntersuchung des Patienten hatte sowohl internistisch als auch neurologisch keine Besonderheit ergeben.

Bei Patient 2 imponierte diagnostisch ebenfalls eine Hyperkinese der Zunge. Außerdem war mit großer Wahrscheinlichkeit ein latentes Alkoholdelir vorhanden. Internistisch und neurologisch zeigte die Patientin keine Abweichung von der Norm. Elektromyographisch konnten Veränderungen der Zungenmuskulatur nachgewiesen werden. Beide Patienten hatten bis zu diesem Zeitpunkt keinerlei Zeichen einer Unverträglichkeit auf irgendein Medikament beobachtet.

Patientin 3 dagegen, bei der diagnostisch ein dauernder Zwang die Zunge herauszustrecken festgestellt worden war, mag auf Grund früher gezeigter Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber anderen Medikamenten, sowie wegen ihrer leicht depressiven Reaktionslage als für diese Störungserscheinungen eher disponiert anzusehen sein.

Aus der amerikanischen Literatur ist bekannt, daß Fluphenazin hinsichtlich der Dosierung das wirksamste Phenothiazinderivat ist, das jedoch relativ häufig mit extrapyramidalen Nebenerscheinungen zu rechnen ist.

Mehrere Autoren (z.B. FLÜGEL, BENTE u.a.) messen sogar die therapeutische Wirksamkeit eines Phenothiazinderivates an dem Auftreten extrapyramidal-motorischer Erscheinungen.

Auffallend war die von SCHÄPPERLE und BÖHRINGER veröffentlichte Tatsache, daß schon die kleinste Dosis (Fluphenazin OMCA) von 6 mg pro die bei einzelnen Patienten schwere extrapyramidale Störungen in den ersten Behandlungstagen hervorrief, während eine Anfangsdosis von 15 mg pro die oft erst nach Wochen zu solchen Symptomen führte.

(SCHÄPPERLE und BÖHRINGER, die Fluphenazin OMCA an 91 psychisch Kranken erprobt hatten, hatten bei 30 Patienten (= 44,8 %) das Auftreten von extrapyramidal-motorischen Symptomen festgestellt.) Sie deuteten diese verschiedenen Reaktionen als eine individuelle Bereitschaft für Nebenwirkungen etwa in dem Sinne, daß für jeden Kranken ein bestimmter Schwellenwert für das Auftreten von extrapyramidalen Nebenwirkungen angenommen werden müsse. Sie versuchten diese extrapyramidal-motorischen Symptome durch eine hohe Anfangsdosierung auszuschalten, indem sie 12 von 30 Patienten, die bei einschleichender, langsam sich steigender Dosierung mit hyperkinetischen Symptomen reagiert hatten, nach einer Behandlungspause von mindestens 14 Tagen, Fluphenazin OMCA in einer Dosierung von 45 oder 60 mg pro die per os gaben. Sie stellten überraschenderweise fest, daß bei diesen relativ hohen Anfangsdosen nur ein Patient mit extrapyramidal-motorischen Störungen reagierte. Faßt man die Beobachtungen von SCHÄPPERLE und BÖHRINGER

zusammen, so ergibt sich, daß bei einer hohen "überfallartig" gegebenen Anfangsdosis prozentual weniger extrapyramidal-motorische Symptome auftreten, als bei einschleichender, steigender Dosierung.

SCHÄPPERLE und BÖHRINGER kamen zu der Überzeugung, daß man extrapyramidale Nebenwirkungen durch hohe "überfallartig" gegebene Anfangsdosierung in vielen Fällen ausschalten kann.

ABSCHLIESSENDE BEURTEILUNG

Unter Berücksichtigung der Anamnesen, der beschriebenen subjektiven Wahrnehmungen, sowie der objektiven Befunde und der beobachteten Zustandsbilder, und unter Zuhilfenahme der vergleichenden Literatur, kann man mit großer Wahrscheinlichkeit die beobachteten Krankheitsbilder symptomatologisch den von KULENKAMPFF und TARNOW, CONRAD DOMANOWSKI und WIESER, HEYE, SCHMIDT, PFEIFFER, KRUSE, AGAARD, THOMSEN und FREYHAN beobachteten Erscheinungen, nämlich eigentümlichen krampfartigen Verspannungen der Hals- Zungen- und Schlundmuskulatur (sog. Zungen- Schlundsyndrom) mit Sprachstörungen, pseudotetanischen Syndromen mit Muskelverkrampfungen zuordnen.

Entsprechende Beobachtungen haben sich besonders seit Einführung des Fluphenazins gehäuft. Sie sind trotz der Fortschritte in der Entwicklung der heutigen Pharmakotherapie mit Phenothiazinderivaten immer noch eine "Conditio sine qua non" eines gewünschten therapeutischen Effektes. Obwohl, wie bereits erwähnt, die Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Fluphenazin in fast allen Fällen mit einem wirksamen Antidot zum Verschwinden gebracht werden können, wird immer wieder empfohlen, sich bei der Verordnung derartiger Neuroleptika auf eine eindeutige psychiatrische Indikation zu beschränken, und sie nicht kritiklos als Sedativa zu verwenden.

ZUSAMMENFASSUNG

In der Arbeit wurde versucht, auf Grund katamnestischer Untersuchungen von drei Krankheitsbildern der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg, bei denen es nach Medikation des synthetischen Psychopharmakons Fluphenazin OMCA zu eigenartigen Störungen des extrapyramidalen Systems in Form von Hyperkinesen der Zunge gekommen war:

1. allgemein die Wirkung, sowie die Nebenwirkungen der Psychopharmaka, speziell des Fluphenazin's zu untersuchen.
2. die bei den Nebenwirkungen am häufigsten auftretenden Störungen des extrapyramidal-motorischen Systems, angefangen beim Beginn der Pharmakotherapie bei neurologisch-psychiatrischen Krankheitsbildern, bis zur heutigen "Therapie der Neuroleptika" klarzulegen.
3. die in der neurologischen Universitätsklinik Würzburg beobachteten Nebenwirkungen, in Form von Hyperkinesen der Zunge nach Medikation von Fluphenazin OMCA zu untersuchen und einzuordnen.
4. festzustellen, ob und wie weit die aufgetretenen Komplikationen bei den beobachteten Patienten auf eine Arzneimittelreaktion bzw. Arzneimittelintoxikation zurückzuführen sind.

Die bei 3 Patienten der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg nach Einnahme von Fluphenazin OMCA beobachteten Nebenwirkungen, in Form einer Hyperkinese der Zunge, kann man mit großer Wahrscheinlichkeit symptomatologisch der zuerst von KULENKAMPFF und TARNOW beschriebenen dyskinetischen Form extrapyramidaler Störungen zuordnen. Die aufgetretenen Erscheinungen sind als eine extrapyramidale Störungen auslösende Nebenwirkung der Phenothiazintherapie, im Sinne einer Arzneimittelreaktion bzw. Intoxikation aufzufassen.

An dieser Stelle möchte ich ganz besonders Herrn Professor Dr. G. Schaltenbrand danken, der mir jederzeit und gern beratend zur Seite stand.

Außerdem gilt mein Dank auch Frl. H. Dimmling, die sich sehr um die sorgfältige Ausarbeitung bemüht hat.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AGAARD - THOMSEN, K.: Muskular-spasms and oedema under Perphenazine therapy
Ugeskr. laeg. 120:375 (1958)
2. ANTON, A.: Über die Indikation d. Behdlg. mit Truxal und Ciatyl
Vortrag in Hennef am 25.X. (1961)
3. AYD, F.J. jr.: Current status of major tranquilizers
J. med. Soc. N. 7 5 J 4-14 (1960)
4. AYD, F.J. jr.: Asurvey of druginduced extrapyramidal reactions.
J. Amer. med. Ass. 175 1054-1060 (1961)
5. BARSA, J.A. J.C. SAUNDERS: Fluphenazine use with chronic psychotic patients.
Diseases of the Nerv. System 224 (1961)
6. BARUK, H. und RICHARDIEU: Etude sur l'essai thèrapeutic du methamino-diasèproxide (Librium)
R. o. 5 0690 Note prèlim.
7. CONRAD, K., K. DOMANOWSKI, St. WIESER: Über extrapyramid. Anfallszustände nach Phenothiazinen.
Fortschr. Neurol. 24505 (1956)
8. DARLING, H.F.: Fluphenazine a preliminary study
Diseases of the Nerv. Syst. 20:167 (1959)
9. DELAY, J. a. P. DENIKER: Effets neurologiques d'un nouveau neuroleptique majeur le 7843 R. P.
Presse mèd. Paris 67:123 (1959)
10. EICHLER, O., A. FAHRAH: Experimentelle Erzeugung einer Katalepsie durch Pharmaka.
Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Ergänzungswerk S: 39-51 (1962)
11. FREYHAN, F.A.: Psychomotility and parkinsonism in treatment with neuroleptic drugs.
Ardi. Neurol. Psychiat. (Chic.) 78:465-472 (1957)

12. FREYHAN, F.A.: Psychomotilität, extrapyramidale Syndrome und Wirkungsweisen neurolept. Therapien,
13. GIRNDT, O. und G.SCHALTENBRAND: Beiträge z. Pharmak. d. Körperstellung und der Labyrinthreflexe.
Pflüger's Archiv f. die ges. Psychologie d. Menschen u. Tiere. Band 209 S.623-652 (1925)
14. GIRNDT, O. und A. EVERS: Über den Einfluß ein- und doppelseitiger Abtragung der Großhirnrinde auf die Wirkungsstärke einiger pupillenerweiternder Mittel.
Naunyn-Schmiedberg's Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie Band 195 S.280-294 (1940)
15. HAAS, H.: Ein Kapitel aus der Medizingeschichte
Arzneimittelforschg. Heft 1, 11. Jahrg. (1961)
16. HAASE, H.J.: Intensität u. Äquivalenz neurolept. Wirkung u. ihre therapeut. Bedeutung
Nervenarzt 33:213-220 (1962)
17. HAASE, H.J.: Das therapeut. Achsensyndrom neurolept. Medikamente u. seine Beziehungen z. extrapyramid. Symptomatik.
Fortschr. d. Neurol. Psychiat. 29:245 (1961)
18. HEFFTER, HEUBNER: Handbuch d. experiment. Pharmakologie
2. Band 1924
19. HEINRICH, K.: Probleme u. Ergebnisse d. Therapie endogener Psychosen mit neueren psychotropen Substanzen.
Med. Welt 335-340 (1961)
20. HEYE, D., SCHMIDT, G.W., J. PFEIFFER: Heftige dyston-hyperkinetische Krampfstände als unerwünschte Nebenwirkungen v. Fluphenazin-Medikation b. Kindern
Ärztl. Mitteilungen 61. Jahrg. (Mai 1961)
21. HIPPIUS, H.: Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der mod. Psychopharmaka. Phenothiazin-Derivate u. verwandte Verbindungen
Der Internist 1:453 (1960)
22. HIPPIUS, H. und K. KANIG: Agranulocytose unter neuropsychiatr. Phenothiazintherapie.
Ärztl. Wschr. 13:501 (1958)

23. HOLT, P. a.
E.R. WRIGHT: Preliminary Results with Fluphenazine
(Prolixin) in chronic psychotic patients.
Am.J. Psychiat 117:157-159 (1960)
24. KEUP, W.E.: Effect of phenothiazine derivates on liver
function.
Diseases of the Nerv.Syst. 20:101 (1959)
25. KRUSE, W.: Beobachtungen an 140 mit Fluphenazin be-
handelten Schizophrenen.
Nervenarzt 34:276 (1963)
26. KULENKAMPFF, C. u.
G. TARNOW: Ein eigentümliches Syndrom im oralen Be-
reich bei Megaphenapplikation.
Nervenarzt 27:178 (1956)
27. MOLDENHAUER, B.: Butyrylperazin in der Neuropsychiatrie
Med.Welt 1217 (1961)
28. NISWANDER, C. a.
I. CARACAN: Clinical Experience with Fluphenazine
Diseases of the Nerv.Syst. 20:403-405 (1959)
29. OLLENDORF, R.H. V.: High dosage Chlorpromazinetherapie in
acute and chronic schizophrenia
Amer.f. Psychiat. 116:729 (1960)
30. PELLERAT, J.
H. RIVES: Fréquence des accidents cutanés induits
par les neuroleptiques chez les malades
mentaux.
31. PÖLDINGER, W. u.
P. SCHMIDLIN: Index Psychopharmakorum
Verlag Hans Huber Bern-Stuttgart (1963)
32. SCHALTENBRAND, G.: Beiträge z. Pharmakologie d. Körperstellung
u. d. Labyrinthreflexe.
Pflüger's Archiv f. d. gesamte Psychologie
d. Menschen u. Tiere.
Band 209 S. 623-652 (1925)
33. SCHALTENBRAND, G.: Beiträge z. Pharmakologie d. Körperstellung
u. Labyrinthreflexe.
Pflüger's Archiv f. d. gesamte Psychologie
d. Menschen u. Tiere.
Band 209 S. 664-674 (1925)

34. SCHALTENBRAND, G.: Buchbesprechung:
De Jong et Baruk, H.
La catatonie experimentale par la Bulbo-
capnine
Deutsche Zeitschr.f. Nervenheilkunde
124. Band S. 307-311 (1932)

35. SCHALTENBRAND, G.: Die Beziehungen der extrapyramidalen Symp-
tomenkomplexe in den Lage und Bewegungs-
reaktionen, zum motorischen Haushalt und
zu den Stammganglien.
Deutsche Zeitschr. für Nervenheilkunde
108. Band S. 209-244 (1929)

36. SCHÄPPERLE, O. u. A. BOHRINGER. Erfahrungen mit Fluphenazin (Omca) bei der
Behandlung psychischer Krankheitszustände.
Nervenarzt 34:325 (1963)

37. SCHMIEDEBERG, O.: Grundriß der Pharmakologie in Bezug auf
Arzneimittellehre u. Toxikologie
Leipzig 1906

38. STAEHELIN, J.E.: Einige allgem. Bemerkungen über die Largac-
tiltherapie i. d. Psychiatrischen Universitäts-
klinik Basel.
Arch. Neurol. Psychiat. 73:288 (1954)

39. UHRBRAND, L. u. A. FAURBYE: Reversible and irreversible dyskinesia after
treatment with perphenazine, Chlorpromazine,
Reserpine and electroconvulsive therapie.
Psychopharmacologica 1408-418 (1960)

40. TAYLOR, J.: Clinical Evulation of a New Fluorinated
Phenothiazine Neuroleptic Fluphenazine.
Diseases of the Nerv. Syst. 21:169-172 (1960)

41. WACHSMUTH, R.: Probleme d. psychiatr. Pharmakotherap. u. d.
Stellung des Fluphenazin i. d. Bhd. d. Psychosen.
Ärztl. Forschung XVI Jahrg. Heft 2 S. 87-93
(1962)

42. WACHSMUTH, R.: Fluphenazin, mehr als ein Psychopharmakon.
Nervenarzt: 33 460 (1962)

43. WACHSMUTH, R.: Die Stellung des Fluphenazins i. d. Schizophre-
nenbehandlung.
Neurolepsie u. Schizophrenie Symposion
(März 1962)

44. WEINGÄRTNER, L.: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Mdschr. Kinderheilkunde 109 517 (1961)
45. WEISS, I.I., Trilafon treatment in psychotics.
J.H. RUBINGER, Amer.f. Psychiat. 114:1118 (1958)
U. SORIN, N. RYZEN:
46. WITTSTOCK, W.: Erfahrungen bei der Behandlung schizophre-
ner Patienten mit Fluphenazin (Omca)
Die Therapiewoche 13, 22, 535 (1963)

Lebenslauf

Am 2.3.1939 wurde ich als vierter Sohn des Rechtsanwaltes und Notars Hans Brinkmann und seiner Ehefrau Maria, geb. Mainz, in Bottrop in Westfalen geboren. Ich besuchte 4 Jahre die Volksschule und anschließend das Städtische Jungengymnasium (sprachlicher Zweig) meiner Heimatstadt und bestand dort 1959 die Reifeprüfung. Mit dem Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1959 in Bonn, legte 1960 in Würzburg die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Jahre 1962 die Ärztliche Vorprüfung ebenfalls in Würzburg ab. Mein Studium beschloß ich im Dezember 1965 mit dem medizinischen Staatsexamen, ebenfalls in Würzburg.

Ich versichere hiermit, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere weiterhin, daß ich von keiner anderen Seite ein Thema zur Bearbeitung für eine Dissertation erhalten habe.

Rudolf Brinkmann

OFFSETDRUCK GUGEL
Würzburg, Burkarderstr. 9

OFFSETDRUCK GUGEL
Würzburg, Burkarderstr. 9